

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ofloxin 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ofloxacină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, albe sau aproape albe, cu o linie mediană pe o față și ștanțate cu „200” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ofloxacina este indicată la adulți, pentru tratamentul infecțiilor moderate-grave, induse de germeni sensibili. Ofloxacina trebuie prescrisă în urma examenului microbiologic, inclusiv antibiograma.

Ofloxacina este indicată în:

- Infecții complicate la nivelul tractului urinar
- Uretrită non gonococică
- Uretrită gonococică și cervicită gonococică determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament
- Prostatită bacteriană
- Boală inflamatorie pelvină, în asociere cu alte medicamente antibacteriene
- Tuberculoză, în tratament asociat
- Otită medie supurată cronică
- Sinuzită bacteriană cronică
- Infecții intraabdominale complicate

În următoarele indicații, Ofloxin trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective:

- Cistită acută necomplicată
- Infecții osoase și articulare
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice, inclusiv bronșite
- Exacerbare acută a sinuzitei cronice
- Infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi
- Infecții la nivelul tractului gastrointestinal (de exemplu diareea călătorului)

Se recomandă administrarea medicamentului în secțiile de spital specializate, la adulții cu infecții severe cu bacili Gram negativi și stafilococi sensibili la ofloxacină, mai ales în septicemii, afecțiuni cronice respiratorii, ORL, renale, prostatice, ginecologice, hepatice, osoase, articulare, cutanate sau abdominale. Streptococii și pneumococii sunt de regulă moderat sensibili și de aceea indicația tratamentului cu ofloxacină nu este de primă intenție în cazul în care se suspicionează o infecție cu acest tip de agenți patogeni.

În cazul infecțiilor cu Stafilococul auriu sau cu Pseudomonas aeruginosa, s-a raportat apariția de tulpini rezistente la tratament, de aceea se indică tratament combinat cu alte clase de antibiotice. Nu este indicată administrarea de ofloxacină în cazul bacteriemiei cu Pseudomonas aeruginosa.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți cu funcție renală normală

Doza uzuală este de 1-2 comprimate filmate Ofloxin 200 mg (200-400 mg ofloxacină), administrate oral, la interval de 12 ore; este posibilă, de asemenea, administrarea în doză unică. În infecții severe doza zilnică poate fi crescută la 3-4 comprimate filmate Ofloxin 200 mg (600-800 mg ofloxacină).

În funcție de tipul și de gravitatea infecției, ofloxacina se administrează timp de 7 până la 10 zile.

Infecții ale tractul urinar inferior: doza recomandată este de 200-400 mg pe zi;
Pentru tratamentul cistitei, administrarea ofloxacinei timp de trei zile poate fi suficientă.

Infecții ale tractului urinar superior: doza recomandată este de 200-400 mg pe zi, care se poate crește până la 400 mg de două ori pe zi;

Prostatite: doza recomandată este de 600 mg pe zi în doze divizate timp de 6 săptămâni;

Infecții ale tractului respirator inferior: doza recomandată este de 400 mg pe zi, iar dacă este nevoie se crește până la 400 mg de două ori pe zi;

Tuberculoze pulmonare rezistente la tratamentul convențional: doza recomandată este de 400 mg ofloxacină la 12 ore timp de 3-12 luni în asocieră cu alte antibiotice;

Uretrite și cervicite gonococice necomplicate: se recomandă o singură doză de 400 mg pe zi;

Uretrite și cervicite non-gonococice: doza recomandată este de 400 mg pe zi într-o singură priză sau în prize divizate;

Infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi: doza recomandată este de 400 mg de două ori pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală, sunt recomandate următoarele doze:

CLEARANCE-UL CREATININEI	DOZĂ mg*	NUMĂR / 24 ore	INTERVAL ore
50 – 20 ml/min	100 – 200	1	24
< 20 ml/min** sau hemodializă sau dializă peritoneală	100 sau 200	1 1	24 48

*În conformitate cu indicația sau intervalul de doze.

**Concentrația serică a ofloxacinii trebuie monitorizată la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții care fac dializă.

Atunci când clearance-ul creatininei nu poate fi măsurat, acesta poate fi estimat având ca referință valorile creatininei serice utilizând următoarea formulă Cockcroft pentru adulți:

Bărbați:
$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{greutatea (kg)} \times (140 - \text{vârsta în ani})}{72 \times \text{valoarea creatininei serice (mg/dl)}}$$

sau

$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{greutatea (kg)} \times (140 - \text{vârsta în ani})}{0,814 \times \text{creatinina serică (}\mu\text{mol/l)}}$$

Femei:
$$\text{ClCr (ml/min)} = 0,85 \times (\text{valoarea obținută mai sus})$$

Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, cum este în caz de ciroză hepatică cu ascită, eliminarea ofloxacinii poate fi redusă. Ca urmare, nu trebuie depășită o doză maximă de 400 mg ofloxacină pe zi.

Vârstnici (vârsta peste 60 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, în cazul în care funcția renală este normală. Cu toate acestea, la pacienții vârstnici trebuie acordată atenție deosebită funcției renale și doza trebuie adaptată corespunzător (vezi pct. 4.4, Prelungirea intervalului QT).

Copii și adolescenți

Nu este indicată administrarea de ofloxacină la copii și adolescenți.

Ofloxin 200 mg se poate lua cu apă sau cu un pahar de lapte și pot fi luate la o oră înainte de masă sau două ore după masă.

Mod de administrare

O doză zilnică de până la 400 mg ofloxacină poate fi administrată într-o singură priză. În această situație, este de preferat ca ofloxacina să se administreze dimineța.

Dozele zilnice mai mari de 400 mg trebuie divizate în două doze separate, care pot fi administrate la intervale de timp aproximativ egale.

Comprimatele de Ofloxin 200 mg trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid (1/2 de pahar).

Acestea pot fi luate pe stomacul gol sau după masă. Antiacidele, medicamentele care conțin magneziu, aluminiu, fer și zinc trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau după ingestia de ofloxacină (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Ofloxacina este contraindicată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la ofloxacină, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- pacienți cu epilepsie, istoric de epilepsie sau cunoscuți a avea un prag convulsivant scăzut;
- pacienți cu antecedente de tendinopatie asociată cu administrarea fluorochinolonelor;
- pacienți cu deficit (latent sau franc) de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
- la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*;
- pe parcursul sarcinii*;
- la femeile care alăptează*.
- pacienții cu defecte latente sau reale ale activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei pot fi predispuși la reacții hemolitice atunci când sunt tratați cu chinolone.

* deoarece, pe baza studiilor efectuate la animale, nu poate fi exclus riscul de leziuni la nivelul cartilajului de creștere la organismul aflat în perioada de dezvoltare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea ofloxacinei trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea de medicamente care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu ofloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

Risc de rezistență

S. aureus metilino-rezistent

Este foarte probabil ca *S. aureus* metilino-rezistent să posede rezistență încrucișată la fluorochinolone, inclusiv ofloxacină. Prin urmare ofloxacina nu este recomandată pentru tratamentul unei infecții cunoscute sau suspectate cu MRSA, până când testele de laborator nu au confirmat susceptibilitatea organismului la ofloxacină (și sunt considerate inadecvate medicamentele antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor cu MRSA).

Ofloxacina nu este medicamentul de primă alegere pentru pneumonia cauzată de *Pneumococi* sau *Mycoplasma*, sau pentru angină acută cauzată de streptococi β -hemolitici.

E-coli

Rezistența *E-coli* la fluorochinolone – agentul patogen cel mai frecvent implicat în infecțiile tractului urinar - variază în cadrul Uniunii Europene. Se recomandă medicilor prescriptori să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *E-coli* la fluorochinolone.

Neisseria gonorrhoeae

Din cauza creșterii rezistenței lui *N. gonorrhoeae*, ofloxacina nu trebuie utilizată ca opțiune de tratament empiric în infecțiile gonococice suspectate (infecție gonococică uretrală, boală inflamatorie pelvină și epididimo-orhită), decât dacă patogenul a fost identificat și confirmat sensibil la ofloxacină. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire clinică după 3 zile, tratamentul trebuie reconsiderat.

Boală inflamatorie pelvină

Pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine, tratamentul cu ofloxacină trebuie luat în considerare numai în combinație cu tratamentul împotriva patogenilor anaerobi.

P. aeruginosa

Infecțiile nosocomiale și alte infecții grave cauzate de *P. aeruginosa* pot necesita tratament combinat. În special, infecțiile specifice cauzate de *P. aeruginosa* necesită determinarea rezistenței în scopul tratamentului țintit.

Streptococi

Ofloxacina nu este indicată în tratamentul amigdalitei acute determinate de streptococi beta-hemolitici.

Riscul de rezistență

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate.

Prin urmare, informațiile locale cu privire la situația rezistenței sunt necesare. În special în cazul infecțiilor grave sau eșecului tratamentului, trebuie efectuat diagnosticul microbiologic, cu identificarea agentului patogen și a susceptibilității sale la ofloxacină.

Infecții ale oaselor și articulațiilor

În cazul infecțiilor oaselor și articulațiilor, trebuie luată în considerare necesitatea unui tratament combinat cu alte medicamente anti-infecțioase.

Reacții buloase grave

La administrarea de ofloxacină, au fost raportate cazuri severe de reacții cutanate buloase cum sunt sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții la nivelul pielii și/sau mucoaselor, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului, înainte de continuarea tratamentului.

După prima administrare, au fost raportate pentru fluorochinolone hipersensibilitate și reacții alergice. Reacțiile anafilactice și anafilactoides pot progresa la șoc care pune viața în pericol, chiar după prima administrare. În aceste cazuri, ofloxacina trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament adecvat (de exemplu, tratament pentru șoc).

Reacții de hipersensibilitate și alergice

După prima administrare, au fost raportate pentru fluorochinolone hipersensibilitate și reacții alergice. Reacțiile anafilactice și anafilactoides pot progresa la șoc care pune viața în pericol, chiar după prima administrare. În aceste cazuri, ofloxacina trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament adecvat (de exemplu, tratament pentru șoc, incluzând administrarea de antihistaminice, corticosteroizi, simpatomimetice și, dacă e necesar, ventilație).

Boală asociată cu *Clostridium difficile*

Diareea, mai ales dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, apărută în timpul sau după tratamentul cu ofloxacină (inclusiv câteva săptămâni după tratament), poate fi simptom de colită pseudomembranoasă (CDAD). CDAD poate varia în intensitate de la ușoară până la a pune viața în pericol, cea mai severă formă fiind colita pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important de luat în considerare acest diagnostic la pacienții la care apare diaree gravă în timpul sau după tratamentul cu ofloxacină. Dacă este suspectată colita pseudomembranoasă, administrarea ofloxacinei trebuie oprită imediat și trebuie inițiat fără întârziere tratament adecvat (de exemplu tratament pe cale

orală cu antibiotice specifice/agenți chimioterapici cu eficacitate dovedită, cum sunt vancomicina pe cale orală, teicoplanina pe cale orală sau metronidazol).

Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluoroquinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea ofloxacinii trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Pacienții predispuși la convulsii

Chinolonele pot să scadă pragul convulsivant și pot declanșa convulsii. Ofloxacina este contraindicată la pacienții cu istoric de epilepsie (vezi pct. 4.3). Ca și alte chinolone, ofloxacina trebuie utilizată cu extremă prudență la pacienții predispuși la convulsii, cum sunt pacienții cu leziuni ale sistemului nervos central, pacienți tratați concomitent cu fenbufen și cu alte medicamente similare antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente care scad pragul convulsivant cerebral, cum este teofilina (vezi și pct. 4.5).

În cazul apariției de crize convulsive, tratamentul cu ofloxacină trebuie întrerupt. Sunt indicate procedurile standard de urgență adecvate (de exemplu menținerea permeabilității căilor aeriene și administrarea de anticonvulsivante cum sunt diazepamul sau barbituricele).

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluoroquinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu ofloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Pacienți cu insuficiență renală

Ofloxacina este, în principal, excretată pe cale renală. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență renală, ofloxacina trebuie utilizată numai după ajustarea dozei (vezi pct. 4.2), alături de supravegherea medicală a funcției renale.

Reacții psihotice

La pacienții tratați cu fluoroquinolone, inclusiv ofloxacină, au fost raportate reacții psihotice. În unele cazuri, acestea au progresat la gânduri de sinucidere sau comportament de auto-vătămare, inclusiv tentativă de suicid (vezi pct 4.8), uneori după o singură doză de ofloxacină. În cazul în care un pacient dezvoltă aceste reacții, administrarea ofloxacinii trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri adecvate. Ofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări psihotice sau la pacienții cu boli psihice.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Pot apărea leziuni hepatice în cursul tratamentului cu ofloxacină. La pacienții cu insuficiență hepatică, ofloxacina trebuie utilizată numai sub supraveghere medicală a funcției hepatice. La administrarea de fluorochinolone, au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă cu potențial de evoluție la insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale). Pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul și să se adreseze medicului lor dacă apar semne și simptome ale bolii hepatice, cum sunt anorexie, icter, urină hiperpigmentată, prurit sau sensibilitate abdominală (vezi pct. 4.8).

Pacienții tratați cu antagoniști de vitamină K

Având în vedere o posibilă creștere a timpilor/valorilor testelor de coagulare (PT / INR) și/sau apariția hemoragiei la pacienții tratați cu fluorochinolone, inclusiv ofloxacina, concomitent cu un antagonist al vitaminei K (warfarina), trebuie efectuate teste de coagulare atunci când aceste medicamente se administrează concomitent (vezi pct. 4.5).

Miastenia gravis

Fluorochinolonele, inclusiv ofloxacina, au activitate de blocare neuromusculară și pot exacerba slăbiciunea musculară a pacienților cu miastenia gravis. În experiența după punerea pe piață, reacții adverse grave, inclusiv deces și necesitate de respirație asistată, au fost asociate cu utilizarea de fluorochinolone la pacienții cu miastenia gravis. Ofloxacina nu este recomandată la pacienții cu istoric cunoscut de miastenia gravis.

Profilaxia fotosensibilității

Fotosensibilizarea a fost raportată la utilizarea de ofloxacină (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să nu se expună, dacă nu este necesar, la razele solare puternice sau raze UV artificiale (de exemplu lămpi cu ultraviolete, solar), pe durata tratamentului și 48 de ore după terminarea/întreruperea acestuia, pentru a preveni fotosensibilizarea.

Infecții secundare

Similar altor antibiotice, administrarea de ofloxacină, mai ales pe perioadă îndelungată, poate produce proliferarea microorganismelor rezistente. Prin urmare, starea clinică a pacienților trebuie evaluată la intervale regulate. Dacă se depistează o infecție secundară, trebuie luate măsurile adecvate de tratament.

Tulburări cardiace

Cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT au fost raportate la pacienții care au luat fluorochinolone, inclusiv ofloxacina (vezi pct. 4.8).

Este necesară precauție la utilizarea de fluorochinolone, incluzând Ofloxin, la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt:

- sindrom QT prelungit congenital.
- utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice din clasele IA și III, antidepressive triciclice și tetraciclice, macrolide, medicamente antifungice imidazolice și antimalarice, unele antihistaminice ne-sedative [de exemplu astemizol, terfenadină, ebastină], antipsihotice).
- dezechilibre electrolitice necorectate (de exemplu hipokalemia, hipomagneziemia).
- pacienți vârstnici.
- afectare cardiacă (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie).

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. Ca urmare fluorochinolonele, inclusiv ofloxacina, trebuie utilizate cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2 „Vârstnici”, 4.5, 4.8, și 4.9).

Modificări ale valorilor glicemiei

Au fost raportate modificări ale glicemiei (incluzând atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie) la tratamentul cu fluorochinolone, inclusiv ofloxacin. La pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un medicament antidiabetic oral (de exemplu glibenclamidă) sau cu insulină au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, este recomandată monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.8).

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu ofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu deficit de glucozo -6-fosfat-dehidrogenază

Pacienții cu deficit de glucozo -6-fosfat-dehidrogenază latent sau diagnosticat pot fi predispuși la reacții hemolitice dacă sunt tratați cu chinolone. Prin urmare, dacă ofloxacină trebuie administrată la acești pacienți, trebuie monitorizată posibila apariție a hemolizei.

Tulburări de vedere

Dacă este afectată vederea sau apar orice alte efecte asupra ochilor, trebuie consultat un medic specialist oftalmolog (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Interferența cu testele de laborator

La pacienții tratați cu ofloxacină, determinarea opiaceelor în urină poate da rezultate fals pozitive. Poate fi necesară confirmarea testelor de screening pozitive pentru opiacee prin metode mai specifice.

Anevrism și disecție de aortă

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aortă după administrarea de fluorochinolone, în special la populația în vârstă.

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic și/sau disecție de aortă preexistente sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante la anevrism sau disecție de aortă (de exemplu, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos – forma vasculară, arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză cunoscută).

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

Alte informații

Pacienții care au reacționat la tratamentul cu alte chinolone cu reacții adverse grave (de exemplu reacții neurologice grave) au risc crescut de a manifesta reacții asemănătoare la ofloxacină.

Ofloxin conține lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide, sucralfat, cationi de metale

Administrarea concomitentă de antiacide care conțin aluminiu sau magneziu sau sucralfat, pot atenua efectul Ofloxin 200 mg comprimate filmate. La fel și în cazul altor preparate care conțin ioni de metale (aluminiu, fier, magneziu sau zinc). Ofloxacină trebuie administrată cu aproximativ 2 ore înainte de astfel de preparate.

Teofilina, fenbufen sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene asemănătoare

Într-un studiu clinic, nu au fost evidențiate interacțiuni farmacocinetice ale ofloxacină cu teofilina. Cu toate acestea, o scădere pronunțată a pragului convulsivant cerebral poate să apară atunci când chinolonele sunt administrate concomitent cu teofilină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, sau alte medicamente, care reduc acest prag.

Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

Ofloxin 200 mg, similar altor fluorochinolone, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice și tetraciclice, macrolide, medicamente antifungice imidazolice și antimalarice, unele antihistaminice ne-sedative [de exemplu astemizol, terfenadină, ebastină] antipsihotice) (vezi pct. 4.4).

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții tratați cu ofloxacină concomitent cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarina), au fost raportate creșterea valorilor testelor de coagulare (PT/INR) și/sau sângerări, care pot fi severe. Prin urmare, trebuie monitorizate testele de coagulare la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K.

Glibenclamida

Ofloxacină poate provoca o ușoară creștere a concentrațiilor serice ale glibenclamidei administrată concomitent. Deoarece, în acest caz, apariția hipoglicemiei este mai probabilă se recomandă ca glicemia pacienților tratați concomitent cu ofloxacină și glibenclamidă să fie monitorizată deosebit de atent.

Probenecid, cimetidină, furosemid și metotrexat

Atunci când au fost administrate împreună, probenecidul a scăzut clearance-ul total al ofloxacină cu 24% și a crescut ASC cu 16%. Se presupune că efectul se datorează unei competiții sau inhibări a transportului activ în timpul excreției tubulare renale a acestor substanțe active. Se recomandă prudență atunci când ofloxacină se administrează împreună cu medicamente care afectează secreția tubulară renală cum sunt probenecidul, cimetidina, furosemidul și metotrexatul, deoarece pot cauza creșterea concentrațiilor plasmatică și intensificarea reacțiilor adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu exista date adecvate cu privire la utilizarea ofloxacină la femeile gravide. Bazat pe o experiență limitată la om, utilizarea fluorochinolonele în primul trimestru de sarcină nu a fost asociată cu un risc crescut de malformații majore sau alte efecte adverse asupra rezultatului sarcinii. În studiile la animale tinere și fetuși nenăscuți de animale cu expunere la chinolone, au fost observate efecte asupra cartilajului articular imatur, dar nu au fost observate efecte teratogene. Nu poate fi exclus faptul că acest medicament poate cauza leziuni la nivelul cartilajelor articulare la copii și adolescenți/fetuși. Ca urmare, ofloxacină nu trebuie utilizată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Ofloxacina se excretă în laptele uman în cantități mici. Din cauza riscului potențial de afectare a articulațiilor și a unor reacții adverse grave de toxicitate la sugari, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ofloxacină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

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

Unele reacții adverse (de exemplu amețeli/vertij, stări de somnolență, tulburări de vedere) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului, și, ca urmare, pot constitui un risc în situațiile în care aceste abilități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor). Aceste efecte pot fi crescute de asocierea cu consumul de alcool. Ca urmare pacienții trebuie să observe ce reacții au la tratament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Informațiile prezentate mai jos sunt bazate pe date din studiile clinice și din experiența vastă de după punerea pe piață a medicamentului.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Infecții și infestări	Proliferarea bacteriilor rezistente și a fungilor (vezi pct 4.4)			
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, anemie hemolitică, leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie, pancitopenie.	Agranulocitoză, deprimare a măduvei hematogene
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate anafilactice* și anafilactoid*, angioedem*	Afectarea organelor interne în vasculită, Șoc anafilactic* și anafilactoid*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie		Hiperglicemie, hipoglicemie în special la pacienții tratați cu medicamente hipoglicemice (vezi pct. 4.4) Comă hipoglicemică

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (< 1/10,000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări psihice ⁺	Agitație, tulburări de somn, insomnie	Reacții psihotice (de exemplu halucinații), anxietate, stare confuzională, vise intense (chiar și coșmaruri), depresie		Reacții psihotice și depresie cu un comportament de autovătămare inclusiv ideate suicidară sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.4), nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos ⁺	Neliniște, amețeli, cefalee.	Somnolență, tulburări senzoriale cum sunt paresteziile (de exemplu hipoestezie sau hiperestezie), Tulburări ale gustului și mirosului (inclusiv anosmie).	neuropatie periferică senzorială și motorie*, convulsii*, simptome extrapiramidale sau alte tulburări de coordonare musculară (vezi pct. 4.4)	Tremor, Diskinezie, Ageuzie, Sincopă, Hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări oculare ⁺	Iritarea ochilor, senzație de arsură la nivelul ochilor, conjunctivită	Tulburări de vedere (de exemplu vedere încețoșată, diplopie și cromatopsie)		Uveită
Tulburări acustice și vestibulare ⁺	Vertij	Dezechilibru	Tinitus, pierderea auzului	Diminuarea auzului

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (< 1/10,000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări cardiace	Palpitații	Tahicardie		Aritmii ventriculare și torsada vârfurilor (raportată în special la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială		Hipotensiune arterială severă până la colaps și pierderea conștienței
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse neproductivă, rinofaringită, rinoree	Dispnee, bronhospasm		Pneumonită alergică, dispnee severă
Tulburări gastrointestinale	Disconfort gastric, Dureri abdominale, Diaree, Greață, Vărsături	Enterocolită, (uneori hemoragică)	Colită pseudomembranoasă*(vezi pct. 4.4)	Dispepsie, Flatulență, Constipație, Pancreatită

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări hepatobiliare		Afectare hepatică cu creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, LDH, gama-GT, fosfatazei alcaline) și/sau bilirubinei	Icter colestatic	Hepatită, care poate fi severă*, leziuni hepatice grave*. La administrarea ofloxacinei, a fost raportată apariția de leziuni hepatice severe, inclusiv de cazuri cu insuficiență hepatică acută, uneori letală, în principal la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate cum sunt prurit și erupție cutanată tranzitorie.	Urticarie, bufeuri, hiperhidroză, erupții cutanate veziculare sau pustuloase	Reacții muco-cutanate grave (eritem polimorf, necroliză epidermică toxică), reacții de fotosensibilitate (simptome asemănătoare arsurilor solare, decolorarea sau detașarea unghiilor), purpură vasculară, vasculite, care în cazuri izolate, pot determina necroze cutanate	Dermatită exfoliativă, Sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă acută generalizată, erupție cutanată tranzitorie medicamentoasă, Stomatită.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (< 1/10,000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv ⁺		Tendinită	Afectare articulară și musculară (de exemplu durere) , ruptură de tendon (de exemplu, tendonul lui Achile), vezi și pct. 4.4. Acestea pot să apară în decurs de 48 ore de la începerea tratamentului și pot fi bilaterale.	Rabdomioliză și/sau miopatie, slăbiciune musculară (cu semnificație specială la pacienții cu miastenia gravis), întindere musculară, ruptură musculară, rupturi ale ligamentelor, artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare		afectarea funcției renale (de exemplu cu creșterea concentrației plasmatică a creatininei)	Insuficiență renală acută	Nefrită acută interstițială
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice				Atacuri de porfirie la pacienții cu porfirie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare ⁺				Astenie, febră, durere (inclusiv dursalgii, dureri la nivelul toracelui și extremităților)

* experiența după punerea pe piață

+ Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

Note

Cu excepția unor cazuri foarte rare (de exemplu cazuri izolate de afectare a simțului olfactiv, gustativ și auzului), reacțiile adverse observate s-au remis după întreruperea tratamentului cu ofloxacină.

Unele reacții adverse (de exemplu colita pseuomembranoasă, reacțiile de hipersensibilitate, convulsiile) pot pune viața în pericol în unele cazuri și necesită acțiuni imediate de corectare a acestora (vezi și 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 prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele cele mai importante care pot fi anticipate în urma supradozajului acut sunt (printre altele) simptomele SNC, cum sunt confuzie, amețeli, tulburări de conștiență, crize convulsive, creșterea intervalului QT, precum și reacții gastro-intestinale, cum sunt greață și eroziuni ale mucoasei gastro-intestinale.

Efecte la nivelul SNC (inclusiv stare confuzională, convulsii, halucinații și tremor) au fost observate în experiența după punerea pe piață.

Tratament

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizare ECG din cauza posibilei apariții a prelungirii intervalului QT. Poate, de asemenea, să fie necesară monitorizarea și asigurarea funcțiilor altor organe vitale în condiții de terapie intensivă.

Dacă apar convulsii, se recomandă tratament anticonvulsivant imediat.

Următoarele măsuri pot fi recomandate în caz de supradozaj masiv. Pentru eliminarea ofloxacinei neabsorbite, sunt recomandate măsuri cum sunt lavajul gastric, administrarea de adsorbanți și sulfat de sodiu (dacă este posibil în primele 30 de minute după ingestie) precum și antiacidele pentru protejarea mucoasei gastrice; în plus, tratamentul diuretic pentru promovarea excreției substanței care a fost deja absorbită.

O fracțiune din doza de ofloxacină poate fi îndepărtată din organism prin hemodializă. Dializa peritoneală și CAPD (dializa peritoneală continuă ambulatorie) nu sunt eficiente pentru îndepărtarea ofloxacinei din organism. Nu există un antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică

Ofloxacina este un antibiotic bactericid din grupul fluorochinolonei,
Codul ATC: J01MA01

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al ofloxacinii se bazează pe afectarea sintezei de ADN prin inhibarea topoisomerasei bacteriene II (giraza) și topoisomerasei IV, rezultând un efect bactericid.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea este în principal dependentă de raportul între concentrația serică maximă (C_{max}) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru patogenul implicat, sau de raportul între ASC (aria de sub curbă) și CMI pentru patogenul implicat.

Mecanismul de apariție a rezistenței

Rezistența la ofloxacină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Modificări ale structurii țintă: cel mai frecvent mecanism de rezistență la ofloxacină și la alte fluorochinolone constă în modificarea topoisomerasei II și IV ca rezultat al unei mutații.
- Alte mecanisme de rezistență duc la scăderea concentrației de fluorochinolone în locul de acțiune. Aceasta se datorează penetrării scăzute a celulei ca rezultat al scăderii formării de porine sau eliminării crescute din celulă prin pompe de eflux.
- Rezistență codată de plasmide, transferabilă, a fost observată pentru *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* și alte *Enterobacteriaceae*.

Pentru ofloxacină există rezistență încrucișată parțială sau completă cu alte fluorochinolone.

Valori critice ale sensibilității

Definiție – **S**: sensibil după expunere standard; **I**: sensibil după expunere crescută; **R**: rezistent

Ofloxacina este testată utilizând serii de diluție standard. Concentrațiile minime de inhibitor pentru microbii sensibili și rezistenți au fost stabilite după cum urmează:

Valori critice recomandate de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (v9.0)

Patogen	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.25 mg/L	> 0.5 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ^{HE}	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06 mg/L	> 0.06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25 mg/L	> 0.25 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.125 mg/L	> 0.25 mg/L
non-species-specific breakpoints*	≤ 0.25 mg/L	> 0.5 mg/L

^{HE} Necesită doze zilnice mari

*bazat în principal pe farmacocinetica serică

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate. Asadar, este dorit a fi cunoscute informațiile locale cu privire la rezistență, în special când sunt tratate infecții grave. În funcție de necesitate, trebuie cerut avizul experților atunci când prevalența locală a rezistenței face chestionabilă eficacitatea tratamentului cu ofloxacină. În special în cazurile cu infecții grave sau cu eșec la tratament, trebuie efectuat un diagnostic microbiologic, cu identificarea patogenului și a susceptibilității sale la ofloxacină.

Specii frecvent sensibile, inclusiv specii cu sensibilitate intermediară
<u>Bacterii gram pozitive aerobe</u> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Streptococi</i>
<u>Bacterii gram negative aerobe</u> <i>Campylobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> <u>Alte bacterii</u> <i>Chlamydia</i> <i>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Bacterii gram pozitive aerobe</u> <i>Stafilococi coagulazo negativi</i> <i>Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Bacterii gram negative aerobe</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i>
Bacterii rezistente în mod inerent
<u>Bacterii gram pozitive aerobe</u> <i>Enterococi</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>Stafilococi rezistenți la meticilină</i>
<u>Bacterii anaerobe</u> <u><i>Bacteroides spp.</i></u> <u><i>Clostridium difficile</i></u>

Dozele terapeutice de ofloxacină sunt lipsite de efecte farmacologice asupra sistemului nervos voluntar sau autonom.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, ofloxacina este absorbită rapid și aproape complet, biodisponibilitatea fiind de 96-100%. Concentrația maximă serică după o doză unică pe cale orală de 200 mg este de 2,5 până la 3 μg/ml și este atinsă într-un interval de o oră. După o doză orală de 400 mg, concentrația maximă plasmatică de 3-4 μg/ml este atinsă în 1-3 ore.

Distribuție

Ofloxacina pătrunde foarte bine în țesuturi. Se distribuie în lichidele din organism, inclusiv lichidul cefalorahidian; concentrații relativ mari pot fi întâlnite în bilă. Volumul aparent de distribuție este de 120 l. După administrări multiple, concentrațiile serice nu cresc semnificativ (factorul de acumulare: aproximativ 1,5). Concentrațiile ofloxacinei în urină și la nivelul unde este localizată infecția de tract urinar, le depășesc cu 5 până la 100 de ori pe cele plasmatică. Frațiunea legată de proteinele plasmatică este de 25%.

Metabolizare

Mai puțin de 5% din doza de ofloxacină suferă biotransformare. Ofloxacina se metabolizează parțial în dimetil-ofloxacină și ofloxacină-N-oxid. Dimetil ofloxacina prezintă o acțiune antimicrobiană moderată. Ofloxacina se regăsește în secreția biliară sub formă glucuronidată.

Timpul de înjumătățire plasmatică al ofloxacinei este de 6 până la 7 ore și este liniar. În cazul insuficienței renale, crește timpul de înjumătățire, în funcție de gradul afectării renale, până la 15-60 ore.

Eliminare

Ofloxacina este eliminată, în principal, prin rinichi, prin secreție tubulară și filtrare glomerulară; 80-90% din doza administrată este eliminată sub formă neschimbată prin urină în 24-48 ore, iar mai puțin de 5% se elimină sub formă de metaboliți. Un procent de 4-8% se elimină prin materiile fecale. Eliminarea ofloxacinei poate fi încetinită la pacienții cu afecțiuni hepatice grave (ex. ciroză).

Clearance-ul renal al ofloxacinei este de 173 ml/min; clearance-ul total este de 214 ml/min, indiferent de doză. La pacienții cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire serică este prelungit, clearance-ul total și renal scad în concordanță cu clearance-ul creatininei. Numai 15-25% din cantitatea de ofloxacină poate fi îndepărtată prin hemodializă (timpul de înjumătățire în timpul hemodializei este de circa 8-12 ore). În timpul dializei peritoneale, timpul de înjumătățire este de circa 22 ore.

Ofloxacina prezintă un efect post-antibiotic considerabil.

Ofloxacina trece prin placentă și se excretă în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ofloxacina are potențial neurotoxic și determină modificări testiculare la doze mari. În plus, studiile preclinice cu administrări unice și repetate la animale adulte și studiile de siguranță farmacologică nu au relevat nicio dovadă a altor riscuri specifice asociate cu administrarea de ofloxacină.

Asemănător cu alți inhibitori de giraze, ofloxacina poate determina leziuni ale articulațiilor mari care susțin greutatea corpului la animalele tinere în timpul fazei de creștere. Extinderea leziunilor de la nivelul cartilajelor este dependentă de vârstă, specie și doză și poate fi considerabil redusă prin îndepărtarea presiunii de la nivelul articulațiilor.

Ofloxacina nu are efect asupra fertilității sau dezvoltării perinatale și postnatale și nu determină efecte teratogene sau alte efecte embriotoxice în studiile la animale la doze terapeutice.

Nu au fost efectuate studii convenționale de carcinogenitate pe termen lung cu ofloxacina. În studiile *in vitro* și *in vivo*, s-a demonstrat ca ofloxacina nu este mutagenă. Date cu privire la fototoxicitatea, fotomutagenitatea și fotocarcinogenitatea ofloxacinei demonstrează numai un efect slab fotomutagen sau fototumorigen *in vitro* sau *in vivo* în comparație cu alte fluorochinolone.

Nu există indicații despre prezența oricăror efecte cataractogene sau cocataractogene în urma expunerii la ofloxacină. Unii inhibitori de giraze sunt cunoscuți a avea potențial de prelungire a intervalului QT. Studiile preclinice efectuate până în acest moment au demonstrat că ofloxacina are un potențial slab de prelungire a intervalului QT în comparație cu inhibitorii de giraze menționați anterior.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă 25
Crospovidonă
Poloxamer 188
Stearat de magneziu
Talc
Hidroxipropilmetilceluloză 2910/5
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister PVC/Aluminiu a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12987/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2006
Data reînnoirii autorizației – Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020