

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etomidat - Lipuro 2 mg/ml emulsie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml emulsie injectabilă conține
Fiecare fiolă de 10 ml emulsie perfuzabilă conține:

etomidat 2 mg.
etomidat 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: ulei de soia 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie injectabilă.
Emulsie tip ulei în apă lăptoasă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inducerea anesteziei generale.

Notă:

În cazul în care este utilizată în anestezia de scurtă durată, Etomidat - Lipuro trebuie asociat cu un analgezic corespunzător.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie ajustată individual, în funcție de răspunsul individual și de efectul clinic.

Trebuie avut în vedere următoarea schemă de dozare:

Copii și adulți

La adulți și copii, doza hipnotică eficace este de 0,30 mg etomidat/kg corp (0,15 ml Etomidat – Lipuro/kg corp). Astfel, la pacienții adulți, o fiolă este suficientă pentru a induce narcoză cu durată de 4-5 minute.

Aceste doze pot fi adaptate în funcție de greutatea corporală.

Hipnoza poate fi prelungită prin administrare injectabilă adițională de Etomidat-Lipuro.

A nu se depăși doza maximă recomandată de 3 fiole (30 ml).

Deoarece etomidatul nu prezintă efect analgezic, se recomandă administrarea unui opioid adecvat (de exemplu 1-2 ml fentanil intravenos 1-2 minute) înainte de administrarea etomidatului.

La copii cu vârsta sub 15 ani, poate fi necesar creșterea dozei: o doză suplimentară de până la 30% din doza pentru adult poate fi necesară pentru a obține aceeași profunzime și durată a narcozei ca și la adult.

Vârșnici

La vârstnici se administrează o singură doză de 0,15 – 0,2 mg etomidat, (0,075 – 0,1 ml Etomidat-Lipuro/kg), ajustată în funcție de efectul clinic.

La pacienții cu ciroză hepatică și la cei tratați anterior cu neuroleptice, doza trebuie micșorată.

La pacienții cu epilepsie manifestată sau cu risc convulsivant crescut, injectarea trebuie efectuată rapid, în câteva secunde, pentru a evita pătrunderea prea lentă a etomidatului în creier. Biodisponibilitatea bună a etomidatului și distribuția rapidă a acestuia în creier previne apariția convulsiilor.

În cazul utilizării anesteziei în marele rău epileptic sau în crizele de epilepsie în serie, se injectează rapid 0,3 mg etomidat/kg corp (0,15 ml Etomidat-Lipuro), în decurs a 10 secunde. Dacă este necesar, această doză poate fi repetată de mai multe ori.

Mod de administrare

Etomidat-Lipuro poate fi administrat doar de către un medic cu experiență în intubația endotraheală având disponibil echipamente pentru respirație artificială.

Etomidat-Lipuro trebuie injectat strict intravenos, de regulă lent (o doză în aproximativ 30 secunde) și, dacă este necesar, fracționat.

Injectarea intra-arterială trebuie evitată, datorită riscului de necroză. Injectarea paravenoasă provoacă durere puternică.

Pentru a evita apariția miocloniilor înainte de a administra Etomidat-Lipuro, trebuie administrată medicație adecvată. Se recomandă utilizarea benzodiazepinelor, de exemplu diazepam care trebuie administrat intramuscular timp de o oră sau intravenos timp de 10 minute, înainte de a se administra Etomidat-Lipuro.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Etomidat-lipuro nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la etomidat, ulei de soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nou-născuții și copii sub 6 luni nu trebuie tratați cu Etomidat-Lipuro, exceptând cazurile în care este imperios necesar.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul inducției anestezice cu etomidat poate să apară o scădere ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale datorită scăderii rezistenței vasculare periferice (în special dacă se administrează în prealabil droperidol). La pacienții debilitați la care poate să apară hipotensiune arterială severă, următoarele măsuri trebuie luate:

1. înainte de inducția anesteziei se va asigura o linie venoasă în vederea administrării lichidelor perfuzabile
2. pe cât posibil, trebuie evitată administrarea altor inductori
3. inducția anesteziei trebuie efectuată cu pacientul în clinostatism
4. medicamentul trebuie administrat încet (de exemplu 10 ml într-un minut).

Apnee tranzitorie poate să apară mai ales după administrarea de doze mari de etomidat asociat cu deprimante ale sistemului nervos central. Când se administrează Etomidat-Lipuro, trebuie avut la îndemână echipamentul pentru resuscitare în cazul apariției detresei respiratorii și a apneei.

În studii efectuate la animale, s-a demonstrat că Etomidat-Lipuro poate induce porfirie. De aceea, produsul nu trebuie administrat la pacienții cu tulburări ereditare ale biosintezei hemului, cu excepția cazurilor în care

indicația administrării etomidatului a fost luată după o atentă evaluare a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

Dozele de etomidat pentru asigurarea inducției au fost asociate cu o reducere a cortizolului plasmatic și a concentrației de aldosteron (vezi pct. 5.1). La pacienții aflați în condiții de stres severe, în special la cei cu disfuncție adreno-corticală, poate fi luată în considerare administrarea suplimentară de cortizol exogen. În astfel de situații, stimularea adrenală cu ACTH nu este eficientă.

Supresia prelungită a cortizolului endogen și a aldosteronului poate fi o consecință directă a etomidatului când este administrat prin perfuzie continuă sau în doze repetate, de aceea acest lucru trebuie evitat. În astfel de situații, stimularea adrenală cu ACTH nu este eficientă. Totuși, când etomidatul este folosit pentru inducție anestezică, creșterea post-operatorie a cortizolului seric, observată după inducția anestezică cu tiopentonă, este întârziată timp de 3-6 ore.

Etomidatul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență cortico-suprarenaliană preexistentă, precum la pacienții cu sepsis.

La pacienții cu ciroză hepatică și la cei care au primit anterior neuroleptice, opioide sau sedative, doza de etomidat trebuie micșorată.

Mișcări spontane se pot produce la una sau mai multe grupe musculare, în special dacă nu s-a administrat premedicație. Aceste mișcări au fost atribuite dezinhibiției subcorticale. Acestea pot fi prevenite prin administrare intravenoasă de fentanil în doză mică, cu droperidol sau diazepam cu 1-2 minute înainte de inducția anesteziei cu etomidat.

Miocloniile și durerea la injectare, inclusiv durere venoasă, s-a observat în timpul administrării de etomidat, în special când este administrat într-o venă de calibru mic. Acest lucru poate fi evitat prin administrarea intravenoasă a unui opioid adecvat în doză mică, de exemplu fentanil, cu 1-2 minute înainte de inducție.

Etomidatul trebuie administrat cu precauție la vârstnici, deoarece există riscul de scădere a fracției de ejeție cardiace. Acest lucru a fost raportat la pacienții la care s-au utilizat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2).

La pacienții fără premedicație pot să apară convulsii.

Etomidat - Lipuro nu are efect analgezic. În cazul în care este utilizat pentru anestezia de scurtă durată, înainte sau concomitent cu Etomidat – Lipuro trebuie administrat un analgezic puternic, de exemplu fentanil.

Rar, uleiul de soia poate provoca reacții alergice grave.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul hipnotic al etomidatului poate fi potențat de neuroleptice, opioide, sedative și alcool.

Inducția anestezică cu etomidat poate fi asociată cu o scădere ușoară și tranzitorie a rezistenței vasculare periferice. Acest lucru poate potența efectul altor medicamente hipotensoare.

Etomidatul este compatibil din punct de vedere farmacologic cu relaxantele musculare și anesteziicele inhalatorii în practica clinică curentă.

Efectul altor medicamente asupra etomidatului

În cazul administrării concomitente a etomidatului cu alfentanil s-a observat o scădere a timpului de înjumătățire plasmatic a etomidatului la 29 minute. Este nevoie de precauție la pacienții la care se administrează cele două medicamente deoarece concentrația etomidatului poate să scadă sub pragul hipnotic.

Clearance-ul plasmatic total și volumul de distribuție al etomidatului este scăzut cu un factor de 2-3 fără a se modifica timpul de înjumătățire plasmatic, când se administrează împreună cu fentanil intravenos. Când etomidatul este administrat concomitent cu fentanil intravenos, poate fi necesară scăderea dozei de etomidat.

Efectul etomidatului asupra altor medicamente

Aparent, administrarea concomitentă a etomidatului cu ketamina nu prezintă efecte semnificative asupra concentrației plasmatice sau asupra parametrilor farmacocinetici ai ketaminei sau ale metabolitului său principal, norketamina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

La animale, etomidatul nu a prezentat efecte primare asupra fertilității, efecte primare embriotoxice sau teratogene. La doze toxice la mame s-a observat o scădere a supraviețuirii la șobolani.

Sarcina

Etomidatul trebuie utilizată în perioada de sarcină doar dacă acest lucru este neapărat necesar, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic /risc potențial la făt.

În timpul anesteziei obstetricale, etomidatul poate traversa placentă. Scorul Apgar la nou-născuți din mame care au primit etomidat este comparabil cu al nou-născuților după administrarea altor medicamente hipnotice. La nou-născuții din mame care au primit etomidat s-a observat o scădere tranzitorie a valorii serice de cortizol pentru o perioadă de aproximativ 6 ore.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etomidatul se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman, se recomandă precauție în cazul utilizării etomidatului la mame care alăptează.

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

Etomidat-Lipuro are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții cărora li s-a administrat produsul nu vor fi capabili de a conduce vehicule sau utiliza utilaje timp de minim 24 de ore de la administrare. Revenirea la starea de alertă normală depinde de durata operației, de doza totală de etomidat și de medicația utilizată concomitent. În final, decizia de a permite utilizarea utilajelor sau conducerea vehiculelor trebuie luată de echipa de tratament post-anestezie.

4.8 Reacții adverse

Siguranța utilizării etomidatului a fost evaluată la 812 pacienți care au participat la 4 studii clinice deschise, în care s-a utilizat etomidatul pentru inducerea anesteziei generale. Subiecții au primit cel puțin o doză de etomidat. Pe baza rezultatelor din aceste trialuri clinice s-a observat că cele mai frecvente reacții adverse raportate (incidență $\geq 5\%$) au fost diskinezia (incidență 10,3%) și durerea venoasă (incidență 7,6%).

Următoarele reacții adverse au fost raportate după utilizarea etomidatului, fie în studii clinice, fie din experiența de după punerea pe piață.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse, a fost întrebuițată următoarea terminologie:

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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate (precum șoc anafilactic, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă).

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: insuficiență cortico-suprarenaliană

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: diskinezie.

Frecvente: mioclonie.

Mai puțin frecvente: hipertonie, contracții musculare involuntare, nistagmus.

Cu frecvență necunoscută: convulsii (inclusiv convulsii grand-mal).

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, extrasistolie, extrasistole ventriculare.

Cu frecvență necunoscută: stop cardiac, bloc atrio-ventricular complet.

Tulburări vasculare

Frecvente: durere venoasă, hipotensiune arterială.

Mai puțin frecvente: flebită, hipertensiune arterială.

Cu frecvență necunoscută: șoc, tromboflebită (inclusiv tromboflebită superficială și tromboză venoasă profundă).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: apnee, hiperventilație, stridor.

Mai puțin frecvente: hipoventilație, sughit, tuse.

Cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie, bronhospasm.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături.

Mai puțin frecvente: hipersalivație.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Mai puțin frecvente: eritem.

Cu frecvență necunoscută: sindrom Steven-Johnson, urticarie.

Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: rigiditate musculară,

Cu frecvență necunoscută: trismus.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: durere la locul de injectare.

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Mr. Ștefan Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

email:adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele unui supradozaj

În caz de supradozaj cu etomidat administrat în bolus, perioada de somn poate fi prelungită și pot să apară depresie respiratorie și chiar stop respirator, caz în care este necesar suport respirator adecvat. S-a mai raportat și hipotensiune arterială. Supradozajul poate deprimă secreția cortizonică. Acest lucru se poate asocia cu dezorientare și întârzierea revenirii din anestezie.

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Se recomandă monitorizare atentă și măsuri generale suportive (de exemplu suport respirator). Dacă este necesar, se pot administra 50-100 mg hidrocortizon în caz de deprimare a secreției cortizonice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte anestezice generale, codul ATC: N01AX07

Perioada de latență pe EEG este de 36 de secunde, iar efectul maxim apare după 46 de secunde.

Mecanism de acțiune

Etomidatul este un hipnotic intravenos cu durată scurtă de acțiune, ca rezultat al redistribuirii și al metabolizării enzimatic. O singură doză de 0,3 mg/kg corp duce în 10 secunde la inconștiență și anestezie cu durată de 3-5 minute.

Efecte farmacodinamice

Nu determină eliberare de histamină și nu are efect asupra funcției hepatice. Studiile *in vitro* au arătat că etomidatul produce inhibiția enzimelor microzomiale. Studii limitate *in vivo* au demonstrat o inhibiție minimă a metabolismului hepatic.

Etomidatul suprimă funcțiile cortexului glandelor suprarenale. Etomidatul inhibă celulele corticosuprarenale responsabile de secreția de cortizon prin inhibarea reversibilă a enzimei sintetizatoare de steroid 11-β hidroxilaza. Suprimarea cortizonului nu răspunde la ACTH și durează până la 6 ore după o singură doză de 0,3 mg etomidat/kg. Inhibarea sintezei de cortizon este reversibilă și depinde de concentrația etomidatului în plasmă. De obicei valoarea plasmatică de cortizol revine la normal în 24 ore. Concentrațiile plasmatic sub 50 nanomoli au efect redus sau nu au niciun efect inhibitor. Aceste concentrații sunt atinse după 4 ore de la o singură doză de etomidat.

Mișcări musculare involuntare s-au observat după administrarea de etomidat. Ele corespund dezinhibării diencefalice fiziologice, similare miocloniilor hipnogene din timpul somnului fiziologic.

Deoarece etomidatul nu are efect analgezic asocierea cu analgezice este necesară pentru toate procedurile chirurgicale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Conform datelor din literatură, timpul de înjumătățire plasmatică al particulelor lipidice este mic. În timpul injectării, etomidatul se separă rapid de particulele lipidice, fapt demonstrat de valorile concentrației plasmatic, comparabile cu cele obținute după administrarea formei apoase. Dispariția emulsiei lipidice nu influențează timpul de înjumătățire a etomidatului.

Distribuție

Etomidat - Lipuro are timp de înjumătățire plasmatică, distribuție și durata de activitate comparabilă cu formula apoasă. Nu au putut fi detectate diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Etomidatul se leagă în proporție de 76,5% de proteinele plasmatică (îndeosebi de albumină); legarea este redusă în disfuncții renale și afecțiuni cronice hepatice. Nu s-a observat acumulare.

Volumul aparent de distribuție, total, de 4.6 ± 2.2 l/kg, este foarte mare și indică o concentrație tisulară considerabilă; volumul de distribuție în compartimentul central de $24,2 \pm 4,2$ l sau $21,2 \pm 2,8$ l sau $23,2 \pm 11,4$ l este mult mai mare decât volumul plasmatic; de asemenea, compartimentul central include organe cu flux sanguin mare (de exemplu ficatul, creierul), redistribuția din compartimentul profund periferic în cel central determină viteza de eliminare.

Metabolizare

Curba concentrației plasmatice în funcție de timp are 3 faze, care pot fi suprapuse unui model tricompartmental. Distribuția rapidă din compartimentul central în cel periferic și în compartimentul periferic profund, precum și viteza de eliminare mai mare, determină scăderea rapidă a concentrației plasmatice după o singură administrare (timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de $1,3$ până la $4,5$ minute). Volumul mare de distribuție determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare relativ lung (timp de înjumătățire terminal $2,4 - 5$ ore) deși rata extracției hepatice este mare.

Proprietățile lipofile determină trecerea rapidă prin bariera hemato-encefalică. Concentrația în lichidul cefalo-rahidian corespunde, aproximativ, concentrației etomidatului liber, nelegat de proteinele plasmatică ($25 \pm 3\%$).

Prima etapă în cadrul metabolizării este reprezentată de hidroliza etil esterului în ficat. De asemenea, o proporție mică este supusă N-dezalchilării oxidative. Toți metaboliții cunoscuți sunt inactivi din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

După injectarea intravenoasă a 15 mg etomidat (marcat radioactiv), aproximativ 75% din radioactivitatea totală s-a detectat în urină în decurs de 24 de ore. Aproximativ 50% din doză a apărut în urină, în primele 4 ore de la injectare. Extrapolarea rezultatelor a permis să se estimeze, faptul că aproximativ 87% din doză s-ar excretat în urină după o perioadă suficient de lungă, adică alte căi de excreție având un rol minor.

Metabolitul major din urină este reprezentat de produsul de hidroliză al etomidatului, anume acidul R – (+) – 1 – (α -metilbenzil)-5-imidazolcarboxilic, din care o parte este prezent ca glucuronid, care este responsabil pentru aproximativ 80% din radioactivitatea din urină; din care 55-59% sub forma de acid și 21-24% sub formă de glucuronid.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută

Valorile LD₅₀ sunt disponibile atât pentru soluțiile de etomidat, cât și pentru Etomidat - Lipuro:

Specie	LD ₅₀ (mg/kg)		DE ₅₀ (mg/kg)	Raport terapeutic	
	S	E		S	E
Șoarece	29,5	37,0	1,0	29	37
Șobolan	18,5	16,8	0,6	31	28
Cobai	7,1	-	0,1	50	-
Iepure	11,9	-	0,5	24	-
Câine	7,6	-	0,5	16	-

S = soluție, E = Etomidat - Lipuro,

Doza terapeutică = LD₅₀/ DE₅₀

Toxicitate subcronică

ECG, tensiunea arterială, analizele hematologice și biochimice, examenul de urină și histopatologic nu au evidențiat reacții adverse determinate de medicament, după administrarea zilnică de etomidat la șobolan timp de peste 3 săptămâni (cea mai mare doză 5,0 mg/kg corp) și la câine timp de peste 2 săptămâni (cea mai mare doză de 1,50 mg/kg corp).

Efecte asupra funcției de reproducere

Studii efectuate la șobolan și iepuri, în care etomidatul s-a administrat în doze de 5 mg/kg corp și zi sau 4,5 mg/kg corp și zi în timp organogenezei, nu au evidențiat nici un efect teratogen sau alte efecte embriotoxice. Nu s-au făcut studii în timpul dezvoltării fetale. Experiența privind administrarea la femeile gravide, este limitată la perioada nașterii. Etomidatul traversează placentă, atunci când este utilizat pentru anestezia obstetricală. Scorurile Apgar ale nou-născuților sunt comparabile cu cele obținute după administrarea altor hipnotice.

Nu se cunosc gradul și efectele clinice ale inhibiției sintezei steroidiene în corticosuprarenala copilului.

Studii de mutagenitate/carcinogenitate

Etomidatul nu a fost studiat privind eventualele efecte mutagene. În principiu, nu se pot exclude asemenea efecte.

La animale, nu sunt disponibile studii de carcinogenitate de lungă durată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei de soia
Trigliceride cu lanț mediu
Glicerol,
Lecitină din ou
Oleat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Etomidat - Lipuro nu trebuie administrat în același timp cu alte soluții injectabile, decât dacă compatibilitatea soluțiilor a fost testată în prealabil. Din această cauză medicamentele ce trebuie administrate în același timp se vor administra pe același acces venos (prin robineți cu 3 căi) sau pe linii venoase separate.

Etomidat - Lipuro poate fi injectat pe liniile de perfuzie de clorură de sodiu izotonă întrerupte temporar.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră a 10 ml emulsie injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Etomidat - Lipuro nu conține conservanți antimicrobieni. Imediat după deschiderea fiolei emulsia trebuie aspirată într-o seringă în condiții sterile și injectată, deoarece soluțiile lipidice stimulează creșterea

microbiană. Soluția nefolosită trebuie aruncată. Fiiolele trebuie agitate înainte de folosire pentru omogenizarea conținutului.

Nu folosiți dacă emulsia este decolorată sau nu este omogenă după agitare.

Se va arunca conținutul care nu a fost folosit.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1,
34212 Melsungen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5185/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației- Noiembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2021