

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actrapid HM 100 UI/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 flacon conține 10 ml echivalent la 1000 unități internaționale. 1 ml soluție conține insulină umană\* 100 unități internaționale (echivalent la 3,5 mg).

\*Insulina umană este obținută pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

*Excipient cu efect cunoscut:* Actrapid conține sodiu (23 mg) mai puțin de 1 mmol pe doză adică practic Actrapid „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede, incoloră și apoasă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Actrapid este indicat pentru tratamentul diabetului zaharat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### **Doze**

Potența insulinei umane este exprimată în unități internaționale.

Doza de Actrapid este individuală și stabilită în concordanță cu necesitățile pacientului. Poate fi utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită, înainte de o masă sau o gustare.

Necesarul individual de insulină este cuprins, de regulă, între 0,3 și 1,0 unitate internațională/kg / zi.

Ajustarea dozei poate fi necesară în cazul în care pacienții cresc activitatea fizică, își modifică dieta obișnuită sau în timpul afecțiunilor asociate.

##### Grupuri speciale de pacienți

*Vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani)*

Actrapid poate fi administrat la pacienții vârstnici.

La pacienții vârstnici, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată mai des, iar dozele de insulină trebuie ajustate în funcție de necesitățile individuale.

##### *Insuficiență renală și hepatică*

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată mai des, iar dozele de insulină trebuie ajustate în funcție de necesitățile individuale.

### *Copii și adolescenți*

Actrapid poate fi utilizat la copii și adolescenți.

### *Trecerea de la alte medicamente pe bază de insulină*

În cazul în care se face trecerea de la alte medicamente pe bază de insulină, poate fi necesară ajustarea dozei de Actrapid și a dozei de insulină bazală.

În timpul transferului și în primele săptămâni după acesta, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.4).

### **Mod de administrare**

Actrapid este o insulină umană cu acțiune rapidă și poate fi utilizat în asociere cu medicamente pe bază de insulină cu acțiune intermediară sau prelungită.

Actrapid se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal, în coapsă, regiunea fesieră sau deltoidiană. Injectarea într-un pli cutanat reduce riscul injectării intramusculare accidentale.

Acul trebuie ținut sub piele cel puțin 6 secunde pentru a fi siguri că întreaga doză este injectată.

Pentru a evita lipodistrofia, locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție mai rapidă față de alte locuri de injectare. Durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și nivelul de activitate fizică.

O injecție trebuie urmată în decurs de 30 minute de o masă sau de o gustare care conține carbohidrați.

Din cauza riscului de precipitare în cateterelor pompelor, Actrapid nu trebuie utilizat în pompe de insulină cu administrare în perfuzie subcutanată continuă.

### *Administrare cu seringă:*

Actrapid flacoane este destinat utilizării împreună cu seringile de administrare a insulinei, cu scală de unități corespunzătoare. Când două tipuri de insulină se amestecă, se vor amesteca în aceeași succesiune.

Actrapid flacon este însoțit de prospectul pentru pacient care conține instrucțiuni detaliate pentru folosire, care trebuie urmate.

### *Administrare intravenoasă:*

În cazul în care este necesar, Actrapid poate fi administrat intravenos. Acesta trebuie administrat de către personal medical de specialitate.

Pentru administrarea intravenoasă, sistemele de perfuzare cu Actrapid la concentrații de insulină umană de la 0,05 unități internaționale/ml la 1,0 unitate internațională/ml, în soluții perfuzabile de clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5% sau 10%, inclusiv clorură de potasiu 40 mmol/l și utilizând pungi de perfuzie din polipropilenă, sunt stabile 24 ore la temperatura camerei. Deși stabilă în timp, o anumită cantitate de insulină va fi adsorbită inițial la suprafața materialului din care este confecționată punga de perfuzie. Monitorizarea glicemiei este necesară în timpul perfuziei cu insulină.

## **4.3 Contraindicații**

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Înainte de a călători în zonele cu fus orar diferit, pacientul trebuie să ceară sfatul medicului deoarece aceasta poate însemna faptul că pacientul va trebui să își administreze insulina și să consume alimente la ore diferite.

##### *Hiperglicemie*

Utilizarea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului, în special în cazul diabetului zaharat de tip 1, poate cauza hiperglicemie și cetoacidoză diabetică.

De obicei, primele simptome de hiperglicemie apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. În diabetul zaharat de tip 1, evenimente hiperglicemice netratate duc eventual la cetoacidoză diabetică, potențial letală.

##### *Hipoglicemie*

Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens poate cauza hipoglicemie.

În cazul în care doza de insulină este prea mare față de necesar poate să apară hipoglicemia. În caz de hipoglicemie sau dacă este suspectată o hipoglicemie, nu trebuie administrat Actrapid. După stabilizarea glicemiei pacientului, trebuie luată în considerare ajustarea dozei (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Pacienții la care controlul glicemiei este îmbunătățit substanțial, de exemplu prin tratament intensiv cu insulină, pot constata o schimbare a simptomelor obișnuite de avertizare a hipoglicemiei și ca urmare trebuie sfătuiți în acest sens. De obicei, la pacienții cu diabet zaharat care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele de avertizare pot să dispară.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și stările febrile cresc, de obicei, necesarul de insulină al pacienților. Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină.

Când se schimbă tipul de insulină administrată pacienților cu un altul, simptomele precoce de avertizare a hipoglicemiei se pot modifica sau pot deveni mai puțin pronunțate față de cele prezentate sub tratamentul cu insulina anterioară.

##### *Trecerea de la alte medicamente pe bază de insulină*

Înlocuirea la un pacient a tipului sau mărcii de insulină trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. Schimbarea concentrației, mărcii (fabricantului), tipului, originii (insulină animală, insulină umană sau analog de insulină) și/sau metodei de fabricație (tehnologie ADN recombinant față de insulina de origine animală) pot face necesare modificări ale dozei. La pacienții la care s-a înlocuit un alt tip de insulină cu Actrapid poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele utilizate în mod obișnuit. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

##### *Reacții la locul de injectare*

Similar oricărui tratament cu insulină, pot apărea reacții la locul de injectare, care includ: durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoză, tumefacție și prurit. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice reduce riscul de apariție a acestor reacții. De regulă, aceste reacții dispar

pe parcursul câtorva zile, până la câteva săptămâni. În cazuri rare, reacțiile la locul de injectare pot necesita întreruperea administrării Actrapid.

#### *Actrapid administrat în asociere cu pioglitazona*

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Actrapid. Dacă se utilizează această asociere, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor cardiace.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se cunoaște faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

#### *Următoarele substanțe pot reduce necesarul de insulină al pacientului:*

Medicamente antidiabetice orale, inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), blocante beta-adrenergice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

#### *Următoarele substanțe pot crește necesarul de insulină al pacientului:*

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni și simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei .

Octreotida/lanreotida poate atât reduce cât și crește necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau poate reduce efectul hipoglicemiant al insulinei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Nu există nici o restricție legată de tratamentul cu insulină al diabetului zaharat în timpul sarcinii, deoarece insulina nu traversează bariera feto-placentară.

Atât hipoglicemia, cât și hiperglicemia care apar în condiții de control inadecvat al terapiei diabetului zaharat cresc riscurile de malformații congenitale și deces intrauterin. De aceea, se recomandă intensificarea controlului glicemiei și monitorizarea a pacientelor cu diabet zaharat atât în timpul sarcinii, cât și în perioada de concepție. Necesarul de insulină scade, de obicei, în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, în mod normal, necesarul de insulină revine rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

##### *Alăptarea*

Tratamentul cu Actrapid al mamei care alăptează nu prezintă riscuri pentru sugar. Totuși, poate fi necesară o ajustare a dozei de Actrapid.

##### *Fertilitatea*

Studiile privind efectele insulinei umane asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra fertilității.

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

Capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță specială (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei absente sau de intensitate mică sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie reconsiderată.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacția adversă întâlnită în cursul tratamentului este hipoglicemia. Frecvența cu care apare hipoglicemia variază cu grupul de pacienți, doze și nivelul de control glicemic, vezi mai jos Descrierea reacțiilor adverse selectate.

La inițierea tratamentului cu insulină pot să apară tulburări de refracție, edeme și reacții la locul injectării (durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoză, edem și prurit la nivelul locului de injectare). De regulă, aceste reacții sunt de natură tranzitorie. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic se poate asocia cu neuropatie acută dureroasă, care de regulă, este reversibilă. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Foarte rare	Reacții anafilactice*
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Hipoglicemie*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică (neuropatie dureroasă)
<b>Tulburări oculare</b>	Mai puțin frecvente	Tulburări de refracție
	Foarte rare	Retinopatie diabetică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Lipodistrofie*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare
	Mai puțin frecvente	Edem

\*vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

###### Reacții anafilactice

Apariția reacțiilor de hipersensibilitate generalizată (incluzând erupție cutanată tranzitorie generalizată, prurit, transpirații, tulburări gastro-intestinale, angioedem,

dificultăți la respirație, palpitații și hipotensiune arterială) este foarte rară dar poate pune viața în pericol.

#### *Hipoglicemia*

Hipoglicemia este cel mai frecvent raportată reacție adversă. Poate surveni dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

În studiile clinice, frecvența hipoglicemiei variază cu grupul de pacienți, doze și nivelul de control glicemic.

#### *Lipodistrofia*

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipodistrofia) poate să apară la nivelul locului de injectare. Schimbarea continuă a locurilor de injectare în cadrul unei regiuni reduce riscul de apariție a acestor reacții.

#### *Copii și adolescenți*

Pe baza experienței după punerea pe piață și din studiile clinice, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la copii și adolescenți, nu au prezentat diferențe față de experiența din populația generală.

#### *Alte grupe speciale de pacienți*

Pe baza experienței după punerea pe piață și din studiile clinice, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la pacienții vârstnici și pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, nu au prezentat diferențe față de experiența din populația generală.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

### **4.9 Supradozaj**

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape secvențiale, dacă sunt administrate doze mult prea mari față de necesarul pacientului:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin zahăr.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul devine inconștient, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5-1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personalul medical. Dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10-15 minute trebuie administrată glucoză intravenos.

După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, insuline și analogi cu acțiune rapidă, insulină (umană), injectabile; codul ATC: A10AB01.

#### *Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice*

Efectul insulinei de scădere a glicemiei se datorează facilitării pătrunderii glucozei în celule prin legarea insulinei de receptorii de pe celulele musculare și adipoase, precum și inhibării simultane a formării glucozei în ficat.

Un studiu clinic efectuat într-o singură unitate de terapie intensivă unde se tratează hiperglicemia (glicemie peste 10 mmol/l) la 204 pacienți cu diabet zaharat și 1344 pacienți fără diabet zaharat la care s-au efectuat intervenții chirurgicale majore, a evidențiat că glicemia normală (4,4-6,1 mmol/l) indusă prin administrarea intravenoasă de Actrapid a redus mortalitatea cu 42% (8% față de 4,6%).

Actrapid este o insulină cu acțiune rapidă.

Debutul acțiunii apare în ½ oră, atinge un efect maxim în 1,5-3,5 ore și are o durată de aproximativ 7-8 ore.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Insulina are un timp de înjumătățire plasmatică de câteva minute. Ca urmare, profilul acțiunii în timp al unui preparat insulenic este determinat numai de caracteristicile sale de absorbție.

Acest proces este influențat de mai mulți factori (de exemplu doza de insulină, calea și locul administrării, grosimea stratului adipos subcutanat, tipul diabetului zaharat). De aceea, farmacocinetica preparatelor de insulină prezintă variații intra- și interindividuale semnificative.

#### *Absorbție*

Concentrația plasmatică maximă a Actrapid este atinsă în 1,5-2,5 ore de la administrarea subcutanată.

#### *Distribuție*

Nu s-a observat formarea de legături puternice cu proteinele plasmatică, cu excepția anticorpilor insulnici circulanți (dacă sunt prezenți).

#### *Metabolism*

S-a raportat că insulina umană este degradată de insulin-protează sau enzime de degradare a insulinei și posibil de izomeraza protein-disulfid. A fost propus pentru molecula de insulină umană un număr de locuri de clivaj (hidroliză); nici unul dintre metaboliții formați în urma hidrolizei nu sunt activi.

#### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este determinat de rata de absorbție din țesutul subcutanat. De aceea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) este o măsură a absorbției mai mult decât eliminarea *per se* a insulinei din plasmă (în sânge insulina are un  $t_{1/2}$  de câteva minute). Studiile au evidențiat un  $t_{1/2}$  de aproximativ 2-5 ore.

#### *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocinetic al Actrapid a fost studiat la un număr mic (n=18) de copii cu diabet zaharat (vârsta cuprinsă între 6-12 ani) și adolescenți (vârsta cuprinsă între 13-17 ani). Datele sunt limitate, dar au sugerat că profilul farmacocinetic la copii și

adolescenți poate fi similar cu cel al adulților. Totuși, au fost înregistrate diferențe ale  $C_{max}$  între grupele de vârstă, ceea ce subliniază importanța stabilirii individuale a dozei insulinei umane.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de zinc

Glicerol

Metacrezol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Preparatele de insulină pot fi adăugate numai acelor compuși cu care se știe că sunt compatibile. Medicamentele adăugate la soluția de insulină pot produce degradarea acesteia, de exemplu, dacă conțin tioli sau sulfiți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere: 30 de luni.

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: medicamentul poate fi păstrat maximum 6 săptămâni. A se păstra la temperaturi sub 25°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Înainte de deschidere: a se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: a se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider sau la congelator.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă tip I) închis cu un dop (cauciuc bromobutlic /poliizoprenic) și cu un capac protector din plastic care conține 10 ml soluție injectabilă.

Mărimea ambalajului: 1 și 5 flacoane a câte 10 ml sau ambalaj multiplu cu 5 cutii cu câte 1 flacon a 10 ml.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Acele și seringile sunt pentru utilizare individuală.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede, incoloră și apoasă.

Actrapid care a fost congelat nu trebuie utilizat.



Pacientul trebuie instruit să arunce acele și seringile după fiecare injectare.

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

**7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemarca

**8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

21604

**9. DATA AUTORIZĂRII**

20.03.2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2016.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>