

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pregabalină Vivanta 75 mg capsule
Pregabalină Vivanta 150 mg capsule
Pregabalină Vivanta 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pregabalină 75 mg.
Fiecare capsulă conține pregabalină 150 mg.
Fiecare capsulă conține pregabalină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Pregabalină Vivanta 75 mg capsule

Capsule cu dimensiunea "4", cu corp alb opac imprimat cu "PGBN 75" cu cerneală neagră și capac portocaliu opac umplute cu pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

Pregabalină Vivanta 150 mg capsule

Capsule cu dimensiunea "2", cu corp alb opac imprimat cu "PGBN 150" cu cerneală neagră și marcat cu bandă de cerneală neagră și capac alb opac, umplute cu pulbere granulară de culoare albă spre aproape albă.

Pregabalină Vivanta 300 mg capsule

Capsule cu dimensiunea "0", cu corp alb opac imprimat cu "PGBN 300" cu cerneală neagră și marcat cu bandă de cerneală neagră și capac portocaliu opac, umplute cu pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere neuropată

Pregabalină Vivanta este indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți

Epilepsie

Pregabalină Vivanta este indicat ca tratament adăugat, la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalină Vivanta este indicat pentru tratamentul tulburării anxioase generalizate (TAG) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi, administrată în 2 sau 3 prize.

Durere neuropată

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

Epilepsie

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi, administrată fracționat în două sau trei prize. Pe baza răspunsului individual și în funcție de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după o săptămână. Doza maximă de 600 mg pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.

Tulburare anxioasă generalizată

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi, administrată în 2 sau 3 prize. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată regulat.

Tratamentul cu pregabalină trebuie inițiat cu doza de 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi, după un interval de 1 săptămână. După încă 1 săptămână, doza poate fi crescută la 450 mg pe zi. După încă o săptămână se poate ajunge la doza maximă de 600 mg pe zi.

Întreruperea tratamentului cu pregabalină

În conformitate cu practica clinică actuală, dacă tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut treptat, timp de minim o săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Insuficiență renală

Pregabalină se elimină din circulația sistemică în primul rând prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Deoarece clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2), reducerea dozei la pacienții cu afectare a funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarei formule:

$$Cl_{cr} \left(\frac{ml}{min} \right) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{vârstă (ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{\text{creatinină serică} \left(\frac{\mu mol}{l} \right)} \right] \quad (\times 0.85 \text{ pentru femei})$$

Pregabalină se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza zilnică de pregabalină trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată imediat o doză suplimentară, după fiecare ședință de hemodializă cu durata de 4 ore (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea schemei terapeutice cu pregabalină pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalină*		Schema terapeutică
	Doza inițială (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID sau TID

≥ 15 - < 30	25 – 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică ⁺

TID = divizată în trei prize

BID = divizată în două prize

* Doza totală de pregabalină (mg/zi) trebuie divizată în funcție de schema de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Pregabalină Vivanta la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți (cu vârsta între 12 și 17 ani) nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate emite nicio recomandare cu privire la doze.

Vârstnici

La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalină din cauza scăderii funcției renale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pregabalină Vivanta poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pregabalină Vivanta este numai pentru administrare orală.

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

Pacienți cu diabet zaharat

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți cu diabet zaharat care au prezentat creștere ponderală în timpul tratamentului cu pregabalină pot necesita ajustarea dozelor medicamentelor hipoglicemiante.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri de angioedem. Dacă apar simptome de angioedem de exemplu edem facial, perioral sau al căilor respiratorii superioare, tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt imediat.

Amețeală, somnolență, pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală

Tratamentul cu pregabalină s-a asociat cu amețeală și somnolență, care pot crește incidența leziunilor accidentale (căderi) la populația vârstnică. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, au existat, de asemenea, raportări de pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie avertizați să fie prudenți până când se obișnuiesc cu posibilele reacții adverse la medicament.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la un procent mai mare de pacienți tratați cu pregabalină, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, a fost raportată vedere încețoșată care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice care au inclus teste oftalmologice, incidența reducerii acuității vizuale și a modificărilor de câmp vizual a fost mai mare la pacienții tratați cu pregabalină decât la pacienții la care s-a administrat placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

De asemenea, în cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate reacții adverse vizuale, inclusiv pierdere a vederii, încețoșare a vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalină poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, iar întreruperea tratamentului cu pregabalină, în câteva cazuri, a demonstrat reversibilitatea acestei reacții adverse.

Întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente antiepileptice

În vederea instituirii monoterapiei cu pregabalină, nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamentele antiepileptice administrate concomitent, atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalină, administrată ca terapie adăugată.

Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, la unii pacienți s-au observat simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele evenimente: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie avertizat despre acestea.

În timpul administrării de pregabalină sau la scurt timp după întreruperea administrării de pregabalină, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Insuficiență cardiacă congestivă

După punerea pe piață, au existat raportări de insuficiență cardiacă congestivă la anumiți pacienți cărora li s-a administrat pregabalină. Aceste reacții au fost de cele mai multe ori raportate la pacienții vârstnici, cu funcție cardiovasculară compromisă și cărora li s-a administrat pregabalină pentru durerea neuropată. Pregabalina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Reacția adversă poate să dispară la întreruperea tratamentului cu pregabalină.

Tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării

În tratamentul durerii neuropate centrale cauzate de leziuni la nivelul măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central și în special a somnolenței a fost crescută. Aceasta poate fi atribuită unui efect aditiv apărut din cauza medicamentelor necesare utilizate concomitent (de exemplu antispastice) în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalină pentru tratamentul acestei patologii.

Deprimare respiratorie

Au existat raportări de deprimare respiratorie severă în legătură cu utilizarea pregabalin. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, utilizare concomitentă de sedative ale SNC și vârstnicii pot avea un risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. Pot fi necesare ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în câteva indicații. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul apariției acestui risc nu este cunoscut și din datele disponibile nu se exclude posibilitatea unui risc crescut pentru pregabalină.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideației suicidare și ale comportamentului suicidar și trebuie luat în considerare un tratament adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc

pacienții) trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului pentru identificarea primelor semne ale apariției ideatei suicidare sau comportamentului suicidar.

Scădere a funcției tractului gastro-intestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior (de exemplu, obstrucție intestinală, ileus paralytic, constipație) atunci când pregabalina a fost administrată concomitent cu medicamente care pot induce constipația, precum analgezicele opioide. Pot fi luate în considerare măsuri de prevenire a constipației (în mod special la femei și pacienți vârstnici), atunci când pregabalina și opioidele sunt administrate concomitent.

Utilizare concomitentă cu opioide

Se recomandă prudență în cazul prescrierii pregabalin concomitent cu opioide din cauza riscului de deprimare a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control la utilizatorii de opioide, pacienții care au luat pregabalin concomitent cu un opioid au prezentat un risc crescut de deces asociat opioidelor, comparativ cu utilizarea opioidelor în monoterapie (riscul relativ ajustat [RRa], 1,68 [II 95%, 1,19 până la 2,36]). Acest risc crescut a fost observat la doze mici de pregabalin (≤ 300 mg, RRa 1,52 [II 95%, 1,04-2,22]) și a existat o tendință pentru un risc mai mare la doze mari de pregabalin (> 300 mg, Rra 2,51 [II 95 %, 1,24-5,06]).

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Au fost raportate cazuri de administrare incorectă, abuz și dependență. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente de abuz de substanțe, iar pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de administrare incorectă, abuz sau dependență de pregabalină (au fost raportate: apariția toleranței, creșterea dozelor, comportament de accentuare a simptomatologiei în vederea obținerii de medicamente).

Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie, cele mai multe fiind la pacienți cu afecțiuni preexistente care pot determina apariția encefalopatiei.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu pregabalină, s-au raportat rar reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pregabalina trebuie retrasă imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece pregabalina se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, are o metabolizare neglijabilă la om ($<2\%$ din doza regăsită în urină sub formă de metaboliți), *in vitro* nu este inhibată metabolizarea medicamentului, precum și din cauza faptului că nu se leagă de proteinele plasmatiche, interacțiunile farmacocinetice sunt improbabile.

Studii *in vivo* și studii farmacocinetice populaționale

În acest sens, în studiile *in vivo* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între pregabalină și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxicodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că antidiabeticele orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ului pregabalinei.

Contraceptive orale noretisteronă și/sau etinilestradiol

Administrarea concomitentă a pregabalinei cu contraceptivele orale noretisteronă și/sau etinilestradiol nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a niciuneia dintre substanțe.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Pregabalina poate amplifica efectele etanolului și lorazepamului.

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, există raportări de insuficiență respiratorie, comă și decese la pacienții tratați concomitent cu pregabalina și opioide și/sau alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central (SNC). Pregabalina pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și funcției motorii grosiere induse de către oxycodonă.

Interacțiuni la pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacodinamice specifice. Studii de interacțiune s-au realizat numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece riscul potențial la om nu este cunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinei de către femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Pregabalina Vivanta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Pregabalina se excretă în laptele uman (vezi pct. 5.2). Efectul pregabalinei asupra nou-născuților/sugarilor nu este cunoscut. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pregabalina, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele pregabalinei asupra fertilității la femei.

Într-un studiu clinic de evaluare a efectului pregabalinei asupra motilității spermatozoizilor, subiecți sănătoși de sex masculin au fost expuși la pregabalina în doză de 600 mg/zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate efectuat la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra reproducerii. Studiile de fertilitate efectuate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra reproducerii și dezvoltării. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

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

Pregabalina Vivanta poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pregabalina poate determina amețeală și somnolență și, de aceea, poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje complexe sau să nu se implice în alte activități potențial periculoase, decât dacă se cunoaște în ce mod medicamentul afectează aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8900 pacienți cu expunere la pregabalina, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb controlate cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată. În toate studiile controlate, frecvența întreruperii administrării din cauza reacțiilor adverse a fost de 12% pentru pacienții cărora li s-a administrat pregabalina și de 5% pentru pacienții cărora li

s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalină au fost amețea și somnolența.

În tabelul 2 de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo și la mai mult de un pacient sunt prezentate pe clase și frecvență [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)]. În cadrul aceleiași categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate pot fi asociate și cu bolile preexistente și/sau cu medicamentele administrate concomitent.

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul SNC și în special a somnolenței a fost crescută (vezi pct. 4.4).

În lista de mai jos, cu caractere italice, sunt incluse reacții adverse adiționale, raportate după punerea pe piață.

Tabelul 2. Reacțiile adverse la pregabalin

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Frecvente	Rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	<i>Hipersensibilitate</i>
Rare	<i>Angioedem, reacții alergice</i>
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Apetit crescut
Mai puțin frecvente	Anorexie, hipoglicemie
Tulburări psihice	
Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie, libido scăzut
Mai puțin frecvente	Halucinații, atac de panică, neliniște, agitație, depresie, comportament depresiv, stare de exaltare, <i>agresivitate</i> , labilitate emoțională, depersonalizare, găsirea cu dificultate a cuvintelor, vise anormale, libido crescut, anorgasmie, apatie
Rare	Dezinhibiție
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețea, somnolență, cefalee
Frecvente	Ataxie, tulburări de coordonare, tremor, dizartrie, amnezie, tulburări de atenție, paretezii, hipoestezii, sedare, tulburări de echilibru, letargie
Mai puțin frecvente	Sincopă, stupor, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețea ortostatică (posturală), tremor intențional, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, aguzie, <i>stare generală de rău</i>
Rare	<i>Convulsii</i> , parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie

Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări vizuale, tumefiere oculară, afectare a câmpului vizual, reducere a acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară
Rare	<i>Pierdere a vederii, keratită, oscilopsie, modificare marcată a percepției vizuale, midriază, strabism, perceperea de imagini strălucitoare</i>
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungire a intervalului QT</i> , tahicardie sinusală, aritmie sinusală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, congestie facială, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, uscăciune nazală
Rare	<i>Edem pulmonar</i> , constricție la nivelul gâtului
Cu frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături, <i>greață</i> , constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	Ascită, pancreatită, <i>umflare a limbii</i> , disfagie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice*
Rare	Îcter
Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>
Rare	<i>Sindrom Stevens Johnson</i> , transpirații reci, Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Crampe musculare, artralgi, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialgii, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară
Rare	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, dureri la nivelul sânului
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărirea de volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edeme periferice, edeme, mers anormal, căzături, senzație de ebrietate, stare de rău, fatigabilitate

Mai puțin frecvente	Edem generalizat, <i>edem facial</i> , senzație de apăsare în piept, durere, pirexie, sete, frisoane, astenie
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale creatinfosfokinazei, creșterea glicemiei, scăderea numărului de plachete sanguine, creșterea creatininemiei, scădere a potasemiei, scădere a greutateii corporale
Rare	Scădere a numărului de leucocite

* Creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST)

La unii pacienți, după întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, s-au observat simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele reacții: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat despre acestea.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al pregabalinei observat în cinci studii efectuate la pacienți copii și adolescenți cu convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară (un studiu cu privire la siguranță și eficacitate, cu durată de 12 săptămâni, la pacienți cu vârste cuprinse între 4- și 16 ani n=295; un studiu cu durată de 14 zile de eficacitate și siguranță la pacienți cu 1 lună mai tineri de 4 ani, n=175; un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, n=65; și două studii de continuare cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durată de 1 an, n=54 și n=431) a fost similar cu cel observat în studiile efectuate la pacienți adulți cu epilepsie. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durată de 12 săptămâni la tratamentul cu pregabalină au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creștere a poftei de mâncare, creștere în greutate și rinoфарingită. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul de 14 zile cu tratament cu pregabalină, au fost somnolența, infecții ale tractului respirator superior și pirexia (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

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

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent observate în cazul supradozajului cu pregabalină au inclus somnolență, stare confuzională, agitație și stare de neliniște. Au fost raportate și convulsii.

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Tratamentul supradozajului cu pregabalină trebuie să includă măsuri generale de susținere și, dacă este necesar, poate include hemodializă (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX16

Substanța activă, pregabalina, este un analog al acidului gama-aminobutiric [acidul (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoic].

Mecanism de acțiune

Pregabalina se leagă de o subunitate auxiliară ($\alpha_2\text{-}\delta$ proteina) a canalelor de calciu voltaj-dependente din sistemul nervos central.

Eficacitate și siguranță clinică

Durerea neuropată

În studii, eficacitatea pregabalinei s-a demonstrat asupra neuropatiei diabetice, nevralgiei postherpetice și leziunilor măduvei spinării. Nu s-a studiat eficacitatea pe alte modele de durere neuropată.

S-au efectuat 10 studii clinice controlate pe o perioadă mai mare de 13 săptămâni cu un regim de administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu o schemă de administrare de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele de administrare BID și TID au fost similare.

În studiile clinice desfășurate pe o perioadă de până la 12 săptămâni pentru durerea neuropată periferică și cea centrală s-a observat o reducere a durerii încă din prima săptămână, care s-a menținut pe toată durata tratamentului.

În studiile clinice controlate privind durerea neuropată periferică, la 35% dintre pacienții tratați cu pregabalin și 18% dintre pacienții tratați cu placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii. Pentru pacienții care nu au dezvoltat somnolență, o asemenea îmbunătățire s-a observat la 33% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 18% dintre pacienții tratați cu placebo. La pacienții care au dezvoltat somnolență frecvența răspunsului a fost de 48% pentru pregabalina și de 16% pentru placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu pregabalin și 7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii.

Epilepsie

Tratament adăugat

S-au efectuat 3 studii clinice controlate, desfășurate pe o durată de 12 săptămâni, dozele fiind administrate fie BID, fie TID. În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele de administrare BID și TID au fost similare.

Reducerea frecvenței convulsiilor s-a observat încă din prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pregabalinei ca tratament adăugat pentru indicația de epilepsie la pacienții copii cu vârsta mai mică de 12 ani și adolescenți nu au fost stabilite. Evenimentele adverse observate în cadrul unui studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, care a înrolat pacienți cu vârste între 3 luni și 16 ani (n=65) cu convulsii cu debut parțial, au fost similare cu cele observate la adulți. Rezultatele unui studiu controlat cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, realizat la 295 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani și un studiu de 14 zile controlat placebo pe un număr de 175 de pacienți pediatrici cu 1 lună mai tineri de 4 ani, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pregabalinei ca terapie adăugată pentru tratamentul convulsiilor cu debut parțial și a două studii cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durată de 1 an, efectuat la 54 și respectiv 431 pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârste între 3 luni și 16 ani, indică faptul că evenimentele adverse reprezentate de febră cu valori mari și infecții ale căilor respiratorii superioare au fost observate cu frecvență mai mare decât în studiile efectuate la adulți cu epilepsie (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

În studiul cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, au fost incluși copii și adolescenți (cu vârstă între 4 și 16 ani) cărora li s-au administrat doze de pregabalină 2,5 mg/kg pe zi (maxim 150 mg/zi), pregabalină 10 mg/kg pe zi (maxim 600 mg/zi), sau placebo. Procentul de pacienți la care s-a obținut o îmbunătățire semnificativă a ratei convulsiilor cu debut parțial față de momentul inițial a fost de 40,6% în grupul de pacienți tratați cu pregabalină 10 mg/kg pe zi ($p=0.0068$ comparativ cu placebo), de 29,1% în grupul de pacienți tratați cu pregabalină 2,5 mg/kg pe zi ($p=0,2600$, comparativ cu placebo) și de 22,6% la grupul la care s-a administrat placebo.

În studiul controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, au fost incluși pacienți copii și adolescenți (vârsta între 1 lună și mai puțin de 4 ani) la care a fost administrat pregabalin 7 mg/kg/zi, pregabalin 14 mg/kg/zi sau placebo. Frecvențele medii ale convulsiilor la momentul inițial și la vizita finală au fost de 4,7 și 3,8 pentru pregabalin 7 mg/kg/zi, 5,4 și 1,4 pentru pregabalin 14 mg/kg/zi și, respectiv, 2,9 și 2,3 pentru placebo. Pregabalin 14 mg/kg/zi a redus semnificativ frecvența transformată logaritmic a convulsiilor cu debut parțial față de placebo ($p=0,0223$); pregabalin 7 mg/kg/zi nu a demonstrat ameliorări față de placebo.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, au fost incluși 219 subiecți cu convulsii tonico-clonice generalizate primare (PGTC), (cu vârsta de la 5 până la 65 ani, dintre care 66 cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani) cărora li s-a administrat pregabalin 5 mg/kg/zi (maximum 300 mg/zi), pregabalin 10 mg/kg/zi (maxim 600 mg/zi) sau placebo ca terapie adjuvantă. Procentul de subiecți la care s-a obținut o reducere de cel puțin 50% a ratei convulsiilor PGTC a fost de 41,3%, 38,9% și respectiv 41,7% pentru pregabalin 5 mg/kg/zi, pregabalin 10 mg/kg/zi și respectiv placebo.

Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

Pregabalina a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic controlat, cu durată de 56 de săptămâni, cu o schemă de administrare BID. Pregabalina nu a demonstrat non-inferioritate, comparativ cu lamotrigina, din punct de vedere al criteriului final de evaluare constând în 6 luni fără convulsii. Pregabalina și lamotrigina au fost similare din punct de vedere al siguranței și au fost la fel de bine tolerate.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalina a fost investigată în 6 studii clinice controlate, cu durata de 4-6 săptămâni, un studiu la vârstnici cu durata de 8 săptămâni și un studiu pentru prevenirea recăderii pe termen lung, cu o fază dublu-orb cu durata de 6 luni de prevenire a recăderii.

Ameliorarea simptomelor din TAG, așa cum este reflectată de scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A), s-a observat din prima săptămână.

În studiile clinice controlate (cu durata de 4-8 săptămâni), la 52% dintre pacienții tratați cu pregabalină și la 38% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o ameliorare cu cel puțin 50% a scorului HAM-A total între stadiul inițial și cel final al studiului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la un procent mai mare de pacienți tratați cu pregabalină, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, a fost raportată vedere încețoșată care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice controlate, testarea oftalmologică (incluzând testarea acuității vizuale, testarea formală a câmpului vizual și examinarea fundoscopică prin dilatarea pupilei) a fost realizată la peste 3600 pacienți. La acești pacienți, acuitatea vizuală a fost redusă la 6,5% din pacienții tratați cu pregabalină și la 4,8% din pacienții la care s-a administrat placebo. Modificările de câmp vizual au fost detectate la 12,4% din pacienții tratați cu pregabalină și la 11,7% din pacienții la care s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții tratați cu pregabalină și la 2,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Starea de echilibru farmacocinetic pentru pregabalină este similară la voluntarii sănătoși, pacienții cu epilepsie care utilizează medicație antiepileptică și pacienții cu durere cronică.

Absorbție

Pregabalina se absoarbe rapid atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar, cu atingerea concentrației plasmatice maxime într-o oră după administrarea atât a unei doze unice, cât și a dozelor repetate. Biodisponibilitatea orală a pregabalinei este estimată la $\geq 90\%$ și este independentă de doză. După administrări repetate, starea de echilibru este atinsă în decurs de 24 până la 48 ore. Viteza de absorbție a pregabalinei este scăzută atunci când se administrează concomitent cu alimentele, rezultând scăderea C_{\max} cu aproximativ 25-30% și întârzierea t_{\max} cu aproximativ 2,5 ore. Totuși, administrarea pregabalinei odată cu alimentele nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra gradului de absorbție a pregabalinei.

Distribuție

În studiile preclinice, s-a demonstrat că pregabalina traversează bariera hematoencefalică la șoarece, șobolan și maimuță. S-a demonstrat că pregabalina traversează placentă la șoarece și este prezentă în laptele femelelor de șobolan. La om, volumul aparent de distribuție al pregabalinei după administrarea orală este de aproximativ 0,56 l/kg. Pregabalina nu se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

La om, pregabalina prezintă o metabolizare neglijabilă. După administrarea unei doze de pregabalină marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită în urină a fost sub formă de pregabalină netransformată. Derivatul N-metilat al pregabalinei, principalul metabolit al pregabalinei descoperit în urină, reprezintă 0,9% din doză. Studiile preclinice nu au relevat niciun indiciu al racemizării enantiomerului S al pregabalinei la R-enantiomer.

Eliminare

Pregabalina se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pregabalinei este de 6,3 ore. Clearance-ul plasmatic al pregabalinei și clearance-ul renal sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2 Insuficiență renală).

La pacienții cu afectare a funcției renale sau cei care efectuează ședințe de hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica pregabalinei este liniară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalină este mică ($< 20\%$). Farmacocinetica în cazul administrării de doze repetate este predictibilă din datele obținute în cazul utilizării de doze unice. Totuși, în practică, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de pregabalină.

Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinei.

Insuficiență renală

Clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. În plus, pregabalina se elimină eficient din plasmă prin hemodializă (după 4 ore de hemodializă concentrațiile plasmatice ale pregabalinei sunt reduse cu aproximativ 50%). Deoarece eliminarea renală este calea principală de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor, iar după efectuarea ședințelor de hemodializă sunt necesare doze suplimentare (vezi pct. 4.2 Tabel 1).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece pregabalina nu prezintă o metabolizare semnificativă la om și se excretă în urină predominant sub formă de medicament netransformat, se poate afirma că insuficiența hepatică nu influențează în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pregabalinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de vârstă: 1-23 luni, 2-6 ani, 7-11 ani și 12-16 ani), la valori ale dozelor de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg pe zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

În general, la pacienții copii și adolescenți, după administrarea orală a pregabalinei în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost similar la toate grupele de vârstă și a fost de 0,5 până la 2 ore după administrarea dozei.

Parametrii C_{max} și ASC ai pregabalinei au crescut liniar cu creșterea dozei în cadrul fiecărei grupe de vârstă. ASC a fost mai mică cu 30% la pacienții copii cu o greutate mai mică de 30 kg, datorită unui clearance ajustat cu greutatea corporală crescut, de 43%, la acești pacienți în comparație cu pacienții cu o greutate ≥ 30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost, în medie, de 3-4 ore la pacienții copii cu vârsta de până la 6 ani și de 4-6 ore la cei cu vârsta de 7 ani și mai mare.

Analiza farmacocinetică populațională a arătat faptul că clearance-ul creatininei constituie o covariabilă semnificativă a clearance-ului oral al pregabalinei, greutatea corporală este o covariabilă semnificativă a volumului aparent de distribuție după administrarea orală, iar aceste relații sunt similare la pacienții copii și adolescenți și cei adulți.

Farmacocinetica pregabalinei la pacienții cu vârsta mai mică de 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Vârșnici

Clearance-ul pregabalinei tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere a clearance-ului oral al pregabalinei este paralelă cu scăderea clearance-ului creatininei, asociată cu înaintarea în vârstă. Reducerea dozelor de pregabalină poate fi necesară la pacienți cu funcție renală compromisă din cauza vârstei (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Femei care alăptează

Farmacocinetica dozei de pregabalină 150 mg, administrată o dată la 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la 10 femei care alăptau, aflate la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea a avut o influență mică sau nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei. Pregabalina s-a excretat în laptele uman, cu concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 76% față de cele din plasma maternă. În cazul femeilor cărora li s-au administrat doza de 300 mg pe zi sau doza maximă de 600 mg pe zi, doza estimată pentru sugar, transferată din laptele matern (presupunând un consum de lapte mediu de 150 ml/kg pe zi) a fost de 0,31 mg/kg/zi, respectiv 0,62 mg/kg/zi. Aceste doze estimate sunt de aproximativ 7% din doza maternă zilnică totală, calculând în mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică efectuate la animale, pregabalina a fost bine tolerată la doze relevante clinic. În studii privind toxicitatea după doze repetate, la șobolan și maimuță s-au observat efecte asupra SNC, incluzând hipoactivitate, hiperactivitate și ataxie. Creșterea incidenței atrofiei retiniene observate frecvent la șobolanul vârstnic albinos s-a observat după expunerea îndelungată la pregabalină de ≥ 5 ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalina nu este teratogenă la șoarece, șobolan sau iepure. Toxicitatea fetală la șobolan și iepure a apărut doar la expuneri cu mult peste expunerea la om. În studii privind toxicitatea prenatală/postnatală, pregabalina a indus toxicitate asupra dezvoltării embrionilor de șobolan, la expuneri > 2 ori față de expunerea maximă recomandată la om.

Reacțiile adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele au fost observate numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice. Reacțiile adverse asupra organelor de reproducere masculine și parametrilor spermei au fost reversibile și au apărut numai la expuneri suficient mai mari

față de expunerile terapeutice sau au fost asociate cu procese degenerative spontane la nivelul organelor reproducătoare masculine la șobolan. Prin urmare aceste efecte au fost considerate cu relevanță clinică scăzută sau lipsite de relevanță clinică.

Bateriile de teste *in vitro* și *in vivo* au arătat că pregabalina nu este genotoxică.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalina, cu durată de 2 ani. La șobolan, nu s-a observat apariția de tumori, la expuneri de 24 ori mai mari față de expunerea medie umană la doza clinică maximă recomandată, de 600 mg/zi. La șoarece, nu s-a observat creșterea incidenței tumorale la expuneri similare cu expunerea medie la om, dar s-a observat o creștere a incidenței hemangiosarcomului la expuneri mai mari. Mecanismul non-genotoxic al formațiunilor tumorale induse de pregabalina la șoarece implică modificări trombocitare și proliferare celulară endotelială asociată. Aceste modificări trombocitare nu au fost prezente la șobolan sau la om, fapt bazat pe datele clinice pe termen scurt și pe termen lung limitat. Nu există dovezi care să sugereze un risc asociat la om.

La puii de șobolan, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la șobolanii adulți. Totuși, puii de șobolan sunt mult mai sensibili. La expuneri terapeutice, au existat dovezi privind semnele clinice din partea SNC de hiperactivitate și bruxism și câteva modificări ale procesului de creștere (întreruperea tranzitorie a creșterii în greutate). Efecte asupra ciclului de împerechere s-au observat la expuneri de 5 ori expunerea terapeutică la om.

La puii de șobolan s-a observat reducerea răspunsului acustic neașteptat, la 1-2 săptămâni după expunere > de 2 ori expunerea terapeutică la om. La nouă săptămâni după expunere, acest efect nu s-a mai observat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Manitol (E421)

Talc

Capsula:

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172) (doar pentru capsulele de 75 mg și 300 mg)

Apă purificată

Cerneală de inscripționare:

Shellac (E904)

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu (E525)

Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC – Aclar/Al sau PVC – PVdC/Al

Mărimi de ambalaj: 14, 21, 56, 70, 84, 100, 112 capsule

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vivanta Generics s.r.o.

Trtinová 260/1

196 00 Praga 9 – Čakovice

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15288/2024/01-14

15289/2024/01-14

15290/2024/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

Data reînnoirii: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024