

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- ☐ Pregabio 25 mg kapsula, tvrda
- ☐ Pregabio 75 mg kapsula, tvrda
- ☐ Pregabio 150 mg kapsula, tvrda
- ☐ Pregabio 300 mg kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 25 mg, 75 mg, 150 mg ili 300 mg pregabalina.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

kapsula, tvrda

25 mg kapsula, tvrda: Tijelo i kapica kapsule su bijele boje. Na kapici je otisnuta crna oznaka P25.

Kapsula sadrži bijel do prljavo bijel prašak. Dužina kapsule: 13,8 - 14,8 mm.

75 mg kapsula, tvrda: Tijelo i kapica kapsule su smečkasto žute boje. Na kapici je utisnuta crna oznaka P75. Kapsula sadrži bijel do prljavo bijel prašak. Dužina kapsule: 13,8 - 14,8 mm.

150 mg kapsula, tvrda: Tijelo kapsule je bijele, a kapica žućkasto smeđe boje. Na kapici je utisnuta crna oznaka P150. Kapsula sadrži bijel do prljavo bijel prašak. Dužina kapsule: 17,2 - 18,3 mm.

300 mg kapsula, tvrda: Tijelo kapsule je bijele, a kapica tamno smeđe boje. Na kapici je utisnuta bijela oznaka P300. Kapsula sadrži bijel do prljavo bijel prašak. Dužina kapsule: 20,0 - 22,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neuropatski bol

Pregabio je indicirana za liječenje perifernog i centralnog neuropatskog bola kod odraslih osoba.

Epilepsija

Lijek Pregabio je indiciran kao dodatno liječenje kod odraslih s parcijalnim napadima, sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Lijek Pregabio je indiciran za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (GAD-Generalised Anxiety Disorder) kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspon doziranja je od 150 do 600 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze.

Neuropatski bol

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o reakciji i podnošljivosti lijeka kod datog bolesnika, doza se nakon perioda od 3 do 7 dana može povećati na 300 mg na dan te, po potrebi, nakon dodatnih 7 dana na maksimalnu dozu od 600 mg na dan.

Epilepsija

Liječenje pregabalinom može započeti sa 150 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri odvojene doze. S obzirom na bolesnikov odgovor i podnošljivost, dozu je kroz 1 sedmicu moguće povećati na 300 mg na dan. Nakon dodatne sedmice, moguće je dostići najveću dozu od 600 mg na dan.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Raspon doziranja je od 150 do 600 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Potrebu za liječenjem treba redovno ponovno procjenjivati. Liječenje pregabalinom može započeti dozom 150 mg na dan. S obzirom na bolesnikov odgovor i podnošljivost, doza se kroz 1 sedmicu može povećati na 300 mg na dan. Nakon još jedne sedmice, doza se može povećati na 450 mg na dan. Najveća dozvoljena doza, koja se može dostići jednu sedmicu kasnije, je 600 mg na dan.

Ukidanje pregabalina

Ako primjenu pregabalina treba prekinuti, preporučljivo ga je, sukladno trenutačnoj kliničkoj praksi i bez obzira na indikaciju, postepeno smanjivati barem 1 sedmicu (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.8).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Pregabalin se iz sistemskog krvotoka izlučuje uglavnom izlučivanjem nepromijenjenog lijeka kroz bubrege. Budući da je klirens pregabalina upravo razmjeran klirensu kreatinina (pogledajte poglavlje 5.2), kod bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega dozu treba individualno prilagoditi s obzirom na klirens kreatinina (CLcr), kao što to pokazuje tablica 1, prema sljedećoj formuli:

$$\text{CL cr (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{dob (godine)}] \times \text{masa (kg)}}{\text{kreatinin u serumu } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ za bolesnice})$$

Hemodijaliza djelotvorno uklanja pregabalin iz plazme (50 % lijeka za 4 sata). Kod bolesnika na hemodijalizi, dnevnu dozu pregabalina treba prilagoditi djelovanju bubrega. Pored dnevne doze, bolesnici moraju odmah nakon svake 4-satne hemodijalize dobiti dodatnu dozu (pogledajte tablicu 1).

Tablica 1. Prilagođavanje doze pregabalina s obzirom na rad bubrega

klirens kreatinina (CLcr) (ml/min)	cjelokupna dnevna doza pregabalina*		shema doziranja
	početna doza (mg/dan)	najveća doza (mg/dan)	
≥ 60	150	600	2 puta ili 3 puta na dan
≥ 30 do < 60	75	300	2 ili 3 puta na dan
≥ 15 do < 30	25 - 50	150	1 puta/dan ili 2 puta/dan
< 15	25	75	1 puta na dan
dodatna doza nakon hemodijalize			
	25	100	pojedinačna doza

3 puta na dan = tri podijeljene doze

2 puta na dan = dvije podijeljene doze

* Cjelokupnu dnevnu dozu (mg/dan) treba podijeliti kao što navodi shema doziranja, kako bismo dobili mg/doza.

+Dodatna doza je pojedinačna dopunska doza

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ne treba prilagođavati dozu (pogledajte poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pregabalin kod djece u dobi do 12 godina i adolescenata (12 - 17 godina) nisu bile dokazane. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Stariji bolesnici (nakon 65. godine starosti)

Kod starijih bolesnika treba smanjiti dozu ako imaju oslabljenu funkciju bubrega (pogledajte Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom).

Način primjene

Lijek Pregabio može se uzimati s hranom ili bez nje.

Lijek Pregabio je samo za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ljekovitu aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu, navedeno u poglavlju 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnici sa šećernom bolesti

U skladu sa trenutnom kliničkom praksom, nekim bolesnicima sa šećernom bolesti kod kojih se kod liječenja pregabalinom poveća tjelesna masa, hipoglikemijske lijekove moramo prilagoditi.

Reakcije preosjetljivosti

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište izvještavali su o reakcijama preosjetljivosti, uključujući angioedem. Ako se pojave simptomi angioedema, npr. oticanje lica, oko ustiju ili u gornjim dišnim putovima, primjenu pregabalina treba odmah prekinuti.

Teške kožne nuspojave (SCARs)

Rijetko su zabilježene teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reaction, SCAR) povezane s liječenjem pregabalinom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pomno pratiti imaju li kožne reakcije. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje pregabalinom i razmisliti o zamjenskom liječenju (ako je prikladno).

Omaglica, somnolencija, gubitak svijesti, smušenost i pogoršanje mentalnih sposobnosti

Liječenje pregabalinom je bilo povezano s omaglicom i somnolencijom, koje kod starije populacije mogu povećati učestalost nezgodnih ozljeda (padova). U razdoblju prisustva lijeka na tržištu, izvještavali su o gubitku svijesti, smušenosti i pogoršanju mentalnih sposobnosti. Stoga bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni, sve dok nije poznato kako lijek djeluje na njih.

S vidom povezani učinci

U kontroliranim ispitivanjima, zamagljen vid je navodio već dio bolesnika koji su dobivali pregabalin, nego bolesnici koji su dobivali placebo; tijekom daljnje primjene je zamagljen vid u većini slučajeva nestao. U kliničkim studijama koje su uključivale oftalmološke preglede, pojavnost smanjene oštine vida i promjene vidnoga polja bila je veća među bolesnicima koji su dobivali pregabalin nego kod onih koji su dobivali placebo (pogledajte poglavlje 5.1).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište također su izvještavali o nepoželjnim učincima na vid, uključujući gubitak vida, zamagljenost vida ili druge promjene oštine vida, među kojima su mnoge bile od prolaznog značaja.

Prestanak primjene pregabalina može uzrokovati poboljšanje ili nestanak tih simptoma.

Zatajivanje bubrega

Izvještavali su o slučajevima zatajivanja bubrega. Uz prekid liječenja, taj nepoželjni učinak je u nekim slučajevima bio reverzibilan.

Ukidanje istovremeno upotrijebljenih antiepileptičnih lijekova

Nema dovoljno podataka za ukidanje istovremeno primijenjenih antiepileptičkih lijekova i prelaz na monoterapiju pregabalinom, kada je kod dodatnog liječenja pregabalinom dostignut nadzor nad napadima.

Kongestivno srčano popuštanje

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište, izvještavali su o slučajevima kongestivnog srčanog popuštanja kod nekih bolesnika koji su dobivali pregabalin. Takve reakcije se većinom pojavljuju kod starijih bolesnika s kardiovaskularnim bolestima koji dobivaju pregabalin za neuropatske indikacije. Kod takvih bolesnika, pregabalin treba davati oprezno. Prestanak njegove primjene može ukloniti reakciju.

Liječenje centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine

U liječenju centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine zabilježena je povećana incidencija nuspojava općenito te nuspojava centralnog nervnog sistema, a posebno somnolencije. To bi se moglo pripisati aditivnom učinku istovremeno primijenjenih lijekova potrebnih za liječenje tog stanja (npr. spazmolitika). To se mora imati u vidu prilikom prepisivanja pregabalina u spomenutom stanju.

Respiratorna depresija

Postoje izvještaji o ozbiljnoj respiratornoj depresiji u vezi s primjenom pregabalina. Pacijenti s oštećenom respiratornom funkcijom, respiratornom ili neurološkom bolešću, bubrežnim oštećenjem, istovremenom primjenom depresora CNS-a i starije osobe mogu biti izloženi većem riziku od pojave ove ozbiljne nuspojave. U ovih će bolesnika možda biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Suicidalno razmišljanje i ponašanje

Kod bolesnika koji su se zbog različitih indikacija liječili antiepilepticima, izvještavali su o suicidalnom razmišljanju i ponašanju. Malo povećanje rizika za pojavu suicidalnog razmišljanja i ponašanja pokazala je i metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih studija antiepileptika.

Mehanizam toga rizika još nije poznat. U bolesnika liječenih pregabalinom tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja (vidjeti dio 4.8). Epidemiološko ispitivanje koje je primijenilo dizajn u kojem su ispitanici kontrola samima sebi (koje je u istih osoba uspoređivalo razdoblja liječenja i razdoblja bez liječenja) dokazalo je postojanje povećanog rizika od novog nastupa suicidalnog ponašanja i suicida sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenih pregabalinom.

Bolesnicima (i skrbnicima bolesnika) treba savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnog razmišljanja ili ponašanja. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjenu odgovarajuće terapije. Potrebno je razmotriti prekid primjene pregabalina u slučaju pojave suicidalnih ideja ili ponašanja.

Smanjeni rad donjeg dijela gastrointestinalnog trakta

U razdoblju nakon stavljanja na tržište su kod istovremene primjene pregabalina s lijekovima koji mogu prouzročiti zatvor, kao što su opioidni analgetici, izvještavali o učincima, povezanim sa smanjenjem djelovanja donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. blokada crijeva, paralitički ileus, zatvor). Kod istovremene primjene pregabalina s opioidima treba razmisliti o mjerama za sprečavanje zatvora (primarno kod žena i starijih bolesnika).

Istovremena primjena s opioidima

Nužan je oprez kod propisivanja pregabalina istovremeno s opioidima zbog rizika od depresije centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 4.5). U ispitivanju slučajeva i kontrola (engl. case-control study) u korisnika opioida, bolesnici koji su uzimali pregabalin istovremeno s opioidom bili su izloženi povećanom riziku od smrti povezane s opioidom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali samo opioid (prilagođen omjer izgleda 1,68 [95% CI; 1,19 - 2,36]). Taj povećani rizik je zapažen doza pregabalina (≤ 300 mg, prilagođen omjer izgleda 1,52 [95%CI, 1,04- 2,22]) te je postojao trend većeg rizika kod viših doza pregabalina (> 300 mg, prilagođen omjer izgleda 2,51 [95%CI 1,24- 5,06]).

Nepravilna primjena, potencijal za zlouporabu ili ovisnost

Pregabalin može izazvati ovisnost o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi zlouporabe i pogrešne primjene lijeka. Bolesnici s anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti mogu biti izloženi povećanom riziku od pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti o pregabalinu te je potreban oprez kod primjene pregabalina u takvih bolesnika. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti u bolesnika prije propisivanja pregabalina.

Bolesnike liječene pregabalinom treba nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti o pregabalinu, kao što je razvoj tolerancije, povećanje doze i kompulzivno traženje lijeka.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom opaženi su simptomi ustezanja. Prijavljeni su sljedeći simptomi: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, nervoza, depresija, suicidalne ideje, bol, konvulzije, hiperhidroza i omaglica. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja pregabalinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Ako treba prekinuti liječenje pregabalinom, preporučuje se postupan prekid tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikaciji (vidjeti dio 4.2).

Tijekom ili nedugo nakon prekida primjene pregabalina mogu se javiti konvulzije, uključujući status epilepticus i grand mal konvulzije.

Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci upućuju da incidencija i težina simptoma ustezanja mogu biti povezani s dozom.

Encefalopatija

Izvještavali su o slučajevima encefalopatije, uglavnom kod bolesnika s osnovnim stanjima koja mogu izazvati encefalopatiju.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Primjena pregabalina u prvom tromjesečju trudnoće može uzrokovati znatna urođena oštećenja u nerođenog djeteta. Pregabalin se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se pregabalin pretežno izlučuje nepromijenjen u urinu, a kod čovjeka se metabolizira u vrlo malom opsega (< 2 % doze se pojavljuje u urinu u obliku metabolita), ne inhibira metabolizam lijekova *in vitro* i nije vezan na bjelancevine u plazmi, nije vjerojatno da bi uzrokovao farmakokinetičke interakcije ili da bi bio podvrgnut takvim interakcijama.

Istraživanja *in vivo* i analiza populacijske farmakokinetike

Sukladno tome, u istraživanjima *in vivo* nisu ustanovili kliničko značajne farmakokinetičke interakcije između pregabalina i fenitoina, karbamazepina, valproične kiseline, lamotrigina, gabapentina, lorazepama, oksikodona ili etanola. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala da peroralni antidiabetici, diuretici, inzulin, fenobarbital, tiagabin i topiramat nemaju klinički značajnih učinaka na klirens pregabalina.

Peroralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

Istovremena primjena pregabalina s peroralnim kontraceptivima noretisteronom i/ili etinilestradiolom ne utječe na farmakokinetiku niti jedne od tih djelatnih tvari u stanju dinamičke ravnoteže.

Lijekovi koji utječu na živčani sistem

Pregabalin može pojačati učinke etanola i lorazepama. U razdoblju nakon stavljanja na tržište, izvještavali su o slučajevima otkazivanja pluća, kome i smrti kod bolesnika koji su uzimali pregabalin i opoide i/ili druge lijekove koji inhibiraju središnji živčani sistem. Izgleda da pregabalin dodatno doprinosi oštećenju kognitivne i grube motoričke funkcije koju uzrokuje oksikodon.

Interakcije kod starijih bolesnika (nakon 65. godine starosti)

Nije bilo specifičnih istraživanja farmakodinamskih interakcija kod starijih dobrovoljaca. Studije međusobnog djelovanja su bile izvedene samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale utjecaj na sposobnost razmnožavanja (pogledajte poglavlje 5.3). Pregabalin prolazi kroz placentu u štakora (vidjeti dio 5.2). Pregabalin može proći kroz placentu u ljudi.

Ozbiljne urođene malformacije

Podaci iz nordijskog opservacijskog ispitivanja koje je obuhvatilo više od 2700 trudnoća izloženih pregabalinu u prvom tromjesečju, pokazali su veću prevalenciju ozbiljnih urođenih malformacija među pedijatrijskom populacijom (živom ili mrtvorodenom) izloženom pregabalinu u usporedbi s populacijom koja nije bila izložena (5,9% u odnosu na 4,1%).

Rizik od ozbiljnih urođenih malformacija među pedijatrijskom populacijom izloženom pregabalinu u prvom tromjesečju trudnoće bio je nešto veći u usporedbi s neizloženom populacijom (prilagođeni omjer prevalencije i 95%-tni interval pouzdanosti: 1,14 (0,96-1,35)), i u usporedbi s populacijom izloženom lamotriginu (1,29 (1,01-1,65)) ili duloksetinu (1,39 (1,07-1,82)).

Analize specifičnih malformacija pokazale su veći rizik za nastanak malformacija nervnog sistema, oka, orofacijalnih rascjepa, urinarnih malformacija i genitalnih malformacija, no brožani su podaci bili mali i procjene neprecizne.

Pregabalin se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako to nije neophodno (ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Pregabalin se izlučuje u majčino mlijeko (pogledajte poglavlje 5.2). Učinak pregabalina na dojenu novorođenčad/dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti se između prestanka dojenja i prekida liječenja pregabalinom, pri čemu treba odvagati prednosti dojenja za dijete i prednosti liječenja za majku.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju pregabalina na plodnost kod žena.

U kliničkom ispitivanju za ocjenu utjecaja pregabalina na motilitet sperme, zdravi muškarci bili su izloženi pregabalinu u dozi od 600 mg/dan. Nakon 3 mjeseca liječenja nije bilo uticaja na motilitet sperme.

Studija plodnosti kod ženki štakora je pokazala nepoželjne učinke na razmnožavanje. Studije plodnosti na mužjacima štakora pokazale su nepoželjne učinke na razmnožavanje i razvoj. Kliničko značenje tih saznanja nije poznato (pogledajte poglavlje 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama

☐ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lijek Pregabio može imati blag ili umjeren uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama. Lijek Pregabio može prouzrokovati omaglicu i somnolenciju te tako utjecati na sposobnost vožnje i upravljanje strojevima. Bolesnicima treba savjetovati neka ne voze, ne upravljaju kompliciranim mašinama i ne obavljaju druge potencijalno opasne aktivnosti, sve dok ne bude poznato utiče li ovaj lijek na njihovu sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila neškodljivosti

Klinički program pregabalina obuhvatio je preko 8.900 bolesnika izloženih tom lijeku; 5.600 od njih bilo je uključeno u dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja. Najčešće opisane nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Nuspojava su obično bile blage do umjerene. Udio prekida liječenja zbog nuspojave bio je u svim kontroliranim studijama 12 % među bolesnicima koji su dobivali pregabalin i 5 % među bolesnicima koji su dobivali placebo. Omaglica i somnolencija su bile one nuspojave koje su najčešće uzrokovala prekid liječenja u skupinama primatelja pregabalina.

Popis nuspojave u tablici

U donjoj tablici 2. navedene su sve nuspojave prema organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja, koje su se javile kod više od jednog bolesnika i s učestalošću pojavljivanja većom nego kod placeba (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka). U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Nabrojene nuspojave mogu biti povezane i s osnovnom bolesti i/ili istovremeno primijenjenim lijekovima.

Kod liječenja centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine bila je povećana učestalost javljanja nuspojave općenito, nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sistemom, i posebno somnolencijom (pogledajte poglavlje 4.4).

Dodatne nuspojave o kojima su izvješćivali u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište, navedene su u donjoj tablici u kurzivu.

Tablica 2. Nuspojave pregabalina

Organski sistem	Nuspojave
Infekcijske i parazitarne bolesti	
Često	nazofaringitis
Bolesti krvi i limfnog sistema	
Povremeno	neutropenija
Bolesti imunskog sistema	
Povremeno	preosjetljivost
Rijetko	angioedem, alergijska reakcija
Metabolički i prehrambeni poremećaji	
Često	povećanje apetita
Povremeno	anoreksija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	euforično raspoloženje, smušenost, razdražljivost, dezorijentiranost, nesanica, smanjenje libida
Povremeno	halucinacije, napadaji panike, nemir, agitiranost, depresija, utučenost, povišeno raspoloženje, <i>agresija</i> , kolebanje raspoloženja, depersonalizacija, teškoće kod traženja riječi, nenormalni snovi,

Rijetko	povećanje libida, anorgazmija, apatija
Nepoznato.....	dezinhibicija, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje
Bolesti nervnog sistema	<i>ovisnost o lijeku</i>
Vrlo često	omaglica, somnolencija, glavobolja
Često	ataksija, pogoršana koordinacija, tremor, dizartrija, amnezija, narušeno pamćenje, poremećaji pažljivosti, parestezija, hipestezija, sedacija, poremećaji ravnoteže, letargija
Povremeno	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>gubitak svijesti</i> , psihomotorna hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omaglica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivni poremećaji, <i>pogoršanje mentalnih sposobnosti</i> , poremećaji govora, hiporefleksija, hiperestezija, osjećaj pečenja, ageuzija, <i>opće loše osjećanje</i>
Rijetko	<i>konvulzije</i> , parozmija, hipokinezija, disgrafija, parkinsonizam
Očne bolesti	
Često	zamagljen vid, diplopija
Povremeno	gubitak perifernog vida, poremećaji vida, oticanje očiju, defekti vidnog polja, smanjivanje oštine vida, bolovi u očima, astenopija, fotopsija, suhe oči, suženje, podraživanje očiju
Rijetko	<i>gubitak vida, keratitis</i> , oscilopsija, promijenjena vidna percepcija dubine, midrijaza, strabizam, osjećaj svjetlosti kod gledanja
Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta	
Često	vertiglavica
Povremeno	hiperakuzija
Srčane bolesti	
Povremeno	tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stupnja, sinusna bradikardija, <i>kongestivno srčano popuštanje</i>
Rijetko	<i>produljenje QT-intervalu</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Krvožilne bolesti	
Povremeno	hipotenzija, hipertenzija, navale vrućine, crvenilo, hladni udovi
Bolesti dišnog sistema, prsnog koša i medijastinalnog prostora	
Povremeno	dispneja, epistaksa, kašalj, začepljenost nosa, rinitis, hrkanje, suhoća nosa
Rijetko	<i>plućni edem, stezanje u grlu</i>
Nepoznato	respiratorna depresija
Bolesti probavnog sistema	
Često	povraćanje, <i>nauzeja</i> , zatvor, <i>proljevi</i> , flatulencija, napetost trbušne stijenke, suha usta
Povremeno	gastroezofagealna refluksna bolest, prekomjerno izlučivanje sline, hipestezija u ustima
Rijetko	ascites, pankreatitis, <i>oteklina jezika</i> , disfagija
Bolesti jetre i žuči	
Povremeno	Povišene vrijednosti jetrenih enzime*
Rijetko	Žutica
Vrlo rijetko	Zatajenje jetre, hepatitis
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	papulozni osip, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Rijetko	<i>Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladan znoj
Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	grčevi mišića, artralgija, bolovi u leđima, bolovi u udovima, spazam u vratu
Povremeno	oticanje zglobova, mialgija, trzanje mišića, bolovi u vratu, ukočenost mišića
Rijetko	rabdomioliza
Bolesti mokraćnog sistema	
Povremeno	inkontinencija urina, dizurija
Rijetko	otkazivanje bubrega, oligurija, <i>retencija urina</i>
Poremećaji reprodukcije i dojki	
Često	poremećaji erekcije
Povremeno	spolna disfunkcija, zakašnjela ejakulacija, dismenoreja, bolovi u dojkama
Rijetko	amenoreja, iscjedak iz dojki, povećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije	

Često	periferni edem, edemi, nenormalni hod, pad, osjećaj pijanosti, nenormalno osjećanje, umor
Povremeno	generalizirani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u prsima, bol, pireksija, žeđ, zimica, astenija
Pretrage	
Često	povećanje tjelesne mase
Povremeno	povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, , povećanje glukoze u krvi, smanjivanje broja trombocita, povećanje kreatinina u krvi, snižene vrijednosti kalija u krvi, smanjivanje tjelesne mase
Rijetko	smanjivanje broja leukocita

*povećanje alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST).

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom, kod nekih bolesnika su opazili simptome ustezanja. Prijavljeni su sljedeći simptomi: nesanica, glavobolja, nauzeja, anksioznost, proljev, sindrom sličan gripi, konvulzije, nervoza, depresija, suicidalne ideje, bolovi, hiperhidroza i omaglica. Ti simptomi mogu upućivati na ovisnost o lijeku. Bolesnik mora s time biti upoznat na početku liječenja. Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci pokazuju da pojavnost i ozbiljnost simptoma ustezanja mogu biti ovisni o dozi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil pregabalina zabilježen u pet pedijatrijskih ispitivanja pacijenata sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije (ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u pacijenata u dobi 4 do 6 godina u trajanju 12 sedmica, n=295; ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u pacijenata u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine u trajanju 14 dana, n=175; ispitivanje farmakokinetike i podnošljivosti, n=65 i dva jednogodišnja otvorena ispitivanja praćenja sigurnosti, n=54 i n=431) bio je sličan profilu uočenom u ispitivanjima odraslih pacijenata sa epilepsijom. Najčešća neželjena djelovanja zabilježena u 12-sedmičnom ispitivanju liječenja pregabalinom su bila pospanost, pireksija, infekcija gornjeg dijela disajnog sistema, pojačan apetit, povećanje tjelesne težine i nazofaringitis. Najčešća neželjena djelovanja zabilježena u 14-dnevnom ispitivanju liječenja pregabalinom su bila pospanost, infekcija gornjeg dijela disajnog sistema i pireksija. (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nakon stavljanja lijeka na tržište, najčešće opisane nuspojave kod prevelikog doziranja pregabalina bile su somnolencija, smušenost, agitacija i nemir.

Liječenje

Liječenje prevelikog doziranja pregabalina mora obuhvatiti opće suportivne mjere te, ako je potrebno, može uključivati hemodijalizu (pogledajte poglavlje 4.2, tablica 1).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BF02.

Ljekovita aktivna supstanca pregabalin je analog gama-aminomaslačne kiseline [(S)-3-(aminometil)-5-metilheksanoična kiselina].

Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.

Mehanizam djelovanja

Pregabalin se veže na pomoćnu podjedinicu (bjelančevinu $\alpha 2-\delta$) o električnom naponu ovisnih kalcijevih kanala u centralnom nervnom sistemu.

Klinička djelotvornost i neškodljivost

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neuropatska bol

Učinkovitost je dokazana u ispitivanjima u dijabetičkoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgiji i povredama kičmene moždine. Nije ispitivana učinkovitost u drugim modelima neuropatskog bola.

Pregabalin je ispitan u 10 kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju do 13 sedmica s režimom doziranja dva puta na dan (BID), odnosno do 8 sedmica s režimom doziranja tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i učinkovitosti za BID i TID režim doziranja općenito su bili podjednaki.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 sedmica je i kod perifernog i kod centralnog neuropatskog bola smanjenje bola uočeno u prvoj sedmici liječenja i održalo se tokom cijelog trajanja liječenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u perifernom neuropatskom bolu je kod 35 % bolesnika liječenih pregabalinom i 18 % bolesnika koji su primali placebo zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene bola. Među bolesnicima kod kojih se nije javila somnolencija, takvo poboljšanje je zabilježeno kod 33 % bolesnika liječenih pregabalinom te 18 % bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima kod kojih se javila somnolencija, udio onih koji su reagovali na liječenje iznosio je 48 % u grupi koja je primala pregabalin te 16 % u grupi koja je primala placebo.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju liječenja centralnog neuropatskog bola je kod 22 % bolesnika liječenih pregabalinom i 7 % bolesnika koji su primali placebo uočeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene bola.

Epilepsija

Dodatno liječenje

Pregabalin su proučavali u tri kontrolisana klinička ispitivanja u trajanju od 12 sedmica s doziranjem 2 puta ili 3 puta na dan. Sigurnost i djelotvornost kod doziranja dvaput na dan bile su slične kao kod doziranja 3 puta na dan.

Već do kraja prve sedmice su opazili smanjivanje učestalosti napada.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost pregabalina kao dodatne terapije za epilepsiju u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i adolescenata nisu ustanovljene. Štetni događaji zapaženi u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti koje je uključivalo bolesnike u dobi od 3 mjeseca do 16 godina starosti (n=65) bili su slični onima zapaženima u odraslih. Rezultati 12-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 295 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 16 godina i 14-dnevnog placebom kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 175 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine radi procjene djelotvornosti i sigurnosti pregabalina kao dodatne terapije za liječenje parcijalnih napadaja i dva jednogodišnja otvorena ispitivanja sigurnosti u 54 i 431 pedijatrijska bolesnika odnosno, u dobi od 3 mjeseca do 16 godina starosti s epilepsijom ukazuju da su štetni događaji pireksija i infekcija gornjih dišnih putova zabilježeni češće nego u ispitivanjima u odraslih bolesnika sa epilepsijom (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

U 12-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su bolesnici (u dobi od 4 do 16 godina) dobivali pregabalin u dozi od 2,5 mg/kg na dan (maksimalno 150 mg na dan), pregabalin 10mg/kg na dan (maksimalno 600 mg na dan) ili placebo. Najmanje 50%-tno smanjenje parcijalnih napadaja od početka ispitivanja imalo je 40,6% ispitanika liječenih pregabalinom u dozi od 10 mg/kg na dan (p=0,0068 naspram placeba), 29,1% ispitanika liječenih pregabalinom u dozi od 2,5mg/kg na dan (p=0,02600 naspram placeba) i 22,6% onih koji su primali placebo.

U 14-dnevnom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su bolesnici (u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine) dobivali pregabalin u dozi od 7mg/kg na dan, pregabalin u dozi od 14mg/kg na dan ili placebo. Medijan učestalosti napadaja tokom 24 sata na početku ispitivanja i pri zadnjem posjetu iznosio je 4,7 i 3,8 za pregabalin u dozi od 7mg/kg na dan, 5,4 i 1,4 za pregabalin u dozi od 14 mg/kg na dan te 2,9 i 2,3 za placebo. Primjena pregabalina u dozi od 14mg/kg na dan značajno je smanjila logaritamski transformiranu učestalost parcijalnih napadaja u odnosu na placebo (p=0,0223); primjena pregabalina u dozi od 7 mg/kg na dan nije dovela do poboljšanja u usporedbi s placebom.

U 12-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju na ispitanicima s primarno generaliziranim toničko-kloničnim napadima (PGTC) 219 ispitanika (u dobi od 5 do 65 godina, od kojih je 66 bilo u dobi od 5 do 16 godina) dodijeljeno je pregabalinu 5 mg / kg / dan (maksimalno 300 mg / dan), 10 mg / kg /

**Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.**

dan (maksimalno 600 mg / dan) ili placebo kao dodatna terapija. Postotak ispitanika s najmanje 50% smanjenja stope napada PGTC iznosio je 41,3%, 38,9% i 41,7% za pregabalin 5 mg / kg / dan, pregabalin 10 mg / kg / dan, odnosno placebo.

Monoterapija (novodijagnosticirani bolesnici)

Pregabalin su proučavali u kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 sedmica s doziranjem 2 puta na dan. Što se tiče 6-mjesečnog zaustavljanja pojavljivanja epileptičkih napada, pregabalin nije bio jednako učinkovit kao lamotrigin. Pregabalin i lamotrigin su bili slični što se tiče sigurnosti, a bolesnici su ih jednako dobro podnosili.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin su ispitivali u 6 kontrolisanih ispitivanja koja su trajala od 4 do 6 sedmica, u studiji starijih bolesnika koja je trajala 8 sedmica te u dugoročnoj studiji sprečavanja recidiva sa 6-mjesečnom dvostruko-slijepom fazom sprečavanja recidiva.

U skladu s ocjenom ljestvicom Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), u prvoj sedmici liječenja su se kod bolesnika smanjili GAD simptomi.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima (koja su trajala od 4 do 8 sedmica), ukupna ocjena HAM-A se od početka do konačnog cilja ispitivanja poboljšala za najmanje 50 % kod 52 % bolesnika koji su primali pregabalin i kod 38 % bolesnika koji su primali placebo.

U kontroliranim ispitivanjima je zamagljen vid navodio veći dio bolesnika koji su dobivali pregabalin, nego bolesnici koji su dobivali placebo; tijekom daljnje primjene, zamagljen vid je u većini slučajeva nestao. Oftalmološke pretrage (uključujući određivanje oštine vida, formalno određivanje vidnog polja i pregled očne pozadine kod proširene zjenice) su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima izvršili kod više od 3.600 bolesnika. Među tim bolesnicima su smanjenje oštine vida ustanovili kod 6,5 % bolesnika koji su dobivali pregabalin i kod 4,8 % bolesnika koji su dobivali placebo. Promjene vidnog polja su otkrili kod 12,4 % bolesnika koji su dobivali pregabalin i kod 11,7 % bolesnika koji su dobivali placebo. Promjene očne pozadine su ustanovili kod 1,7 % bolesnika koji su dobivali pregabalin i kod 2,1 % bolesnika koji su dobivali placebo.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika pregabalina u stanju dinamičke ravnoteže slična je kod zdravih dobrovoljaca, bolesnika s epilepsijom koji uzimaju antiepileptike i bolesnika s hroničnim bolom.

Apsorpcija

Natašte upotrijebljeni pregabalin se brzo apsorbira i dostiže najveću koncentraciju u plazmi nakon 1 sata, kako nakon primjene pojedinačne doze tako i nakon primjene više doza. Ocijenjena biološka raspoloživost pregabalina nakon peroralne primjene je ≥ 90 % i nije ovisna o dozi. Nakon višekratne primjene, stanje dinamičke ravnoteže je dostignuto u 24 sata do 48 sati. Brzina apsorpcije pregabalina se smanji ako je upotrijebljen s hranom; C_{max} se smanji za približno 25 - 30 %, a t_{max} se produlji na približno 2,5 sata. Ipak, uzimanje pregabalina s hranom nema klinički značajnog utjecaja na udio apsorpcije pregabalina.

Raspodjela

U pretkliničkim ispitivanjima je bilo dokazano da pregabalin kod miševa, štakora i majmuna prolazi kroz krvnomoždanu barijeru. Dokazano je da pregabalin kod štakora prolazi kroz placentu te je prisutan u mlijeku ženki štakora koje doje. Kod čovjeka je prividni volumen raspodjele pregabalina nakon peroralne primjene približno 0,56 l/kg. Pregabalin nije vezan na bjelančevine u plazmi.

Biotransformacija

Pregabalin se kod čovjeka samo zanemarivo metabolizira. Nakon doze radioaktivno označenog pregabalina, približno 98 % u urinu izlučene radioaktivnosti odnosilo se na račun nepromijenjenog pregabalina. Na račun N-metiliranog derivata pregabalina, koji je glavni metabolit pregabalina u urinu, odnosilo se 0,9 % doze. U pretkliničkim istraživanjima nije bilo znakova racemizacije S-enantiomera pregabalina u R-enantiomer.

Izlučivanje

Pregabalin se iz sistemnog krvotoka odstranjuje uglavnom izlučivanjem nepromijenjenog lijeka kroz bubrege. Prosječno poluvrijeme izlučivanja pregabalina je 6,3 sata. Plazmatski i bubrežni klirens pregabalina su upravno razmjerni klirensu kreatinina (pogledajte poglavlje 5.2, Oštećenje funkcije

bubrega). Dozu treba prilagoditi kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega i bolesnika na hemodijalizi (pogledajte poglavlje 4.2, tablica 1).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je u rasponu preporučenih dnevnih doza linearna. Razlike u farmakokinetici pregabalina od pojedinca do pojedinca su male (< 20 %). Farmakokinetiku je nakon više doza moguće predvidjeti iz podataka za pojedinačnu dozu. Zbog toga nije potrebno rutinski nadzirati plazmatske koncentracije pregabalina.

Spol

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički važnog utjecaja na koncentraciju pregabalina u plazmi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Klirens pregabalina je upravo razmjeran klirensu kreatinina. Pored toga, hemodijaliza učinkovito uklanja pregabalin iz plazme (nakon 4-satne hemodijalize, koncentracija pregabalina se u plazmi smanji za približno 50 %). Budući da je izlučivanje kroz bubrege glavni eliminacijski put, kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom treba smanjiti dozu, a nakon hemodijalize dodati odgovarajuću dozu (pogledajte poglavlje 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Specifičnih farmakokinetičkih istraživanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nije bilo. Budući da se pregabalin ne metabolizira u značajnoj mjeri, a u urinu se izlučuje pretežno kao nepromijenjen lijek, nije za očekivati da bi narušena funkcija jetre značajno utjecala na koncentraciju pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pregabalina procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom (dobne skupine: od 1 do 23 mjeseca, od 2 do 6 godina, od 7 do 11 godina i od 12 do 16 godina) pri razinama doza od 2,5; 5, 10 i 15 mg/kg/dan u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti.

Nakon peroralne primjene pregabalina u pedijatrijskih bolesnika natašte, vrijeme do vršne koncentracije u plazmi bilo je općenito slično u svim dobnim skupinama, a nastupila je 0,5 do 2 sata nakon doze.

Parametri C_{max} i AUC pregabalina povećavali su se linearno s povećanjem doze unutar svake dobne skupine. AUC je bio niži za 30% u pedijatrijskih bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 30 kg zbog povećanog klirensa prilagođenog tjelesnoj težini od 43% za te bolesnike u odnosu na bolesnike s tjelesnom težinom ≥30 kg.

Terminalni poluvijek pregabalina bio je prosječno 3 do 4 sata u pedijatrijskih bolesnika u dobi do 6 godina, a 4 do 6 sati u onih dobi od 7 godina ili starijih.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je klirens kreatinina bio značajna kovarijabla peroralnog klirensa pregabalina, tjelesna težina bila je značajna kovarijabla prividnog peroralnog volumena distribucije pregabalina, a ti su odnosi bili slični kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Farmakokinetika pregabalina u bolesnika mlađih od 3 mjeseca nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1). Starije osobe (nakon 65. godine starosti)

Klirens pregabalina se sa starošću u pravilu smanjuje. Smanjivanje peroralnog klirensa pregabalina sukladno je sa smanjivanjem klirensa kreatinina koji je povezan s rastućom starosti. Kod bolesnika koji imaju sa starosti povezanu oslabljenu funkciju bubrega možda će biti potrebno smanjivanje doze pregabalina (pogledajte poglavlje 4.2, tablica 1).

Dojilje

Farmakokinetiku 150 mg pregabalina davanog svakih 12 sati (dnevna doza 300 mg) ocijenili su kod 10 dojilja, kod kojih je od porođaja prošlo najmanje 12 sedmica. Dojenje je imalo mali utjecaj ili pak nije imalo utjecaja na farmakokinetiku pregabalina. Prosječna koncentracija pregabalina, koji se izlučio u majčino mlijeko, bila je u stanju dinamičke ravnoteže približno 76 % od koncentracije u plazmi majke. Ocijenjena doza iz majčinog mlijeka (uz pretpostavljeni prosječni unos mlijeka od 150 ml/dan) kod djeteta majke koja prima 300 mg/dan je 0,31 mg/kg/dan, a kod djeteta majke koja prima najveću dozu 600 mg/dan 0,62 mg/kg/dan. Ocijenjene doze predstavljaju približno 7 % ukupne dnevne majčine doze u jedinicama mg/kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U uobičajenim istraživanjima farmakološke sigurnosti na životinjama, iste su pregabalin u klinički značajnim dozama dobro podnosile. U istraživanjima toksičnosti kod ponavljanih doza na štakorima i majmunima opazili su učinke na središnjem živčanom sistemu, uključujući hipoaktivnost,

**Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.**

hiperaktivnost i ataksiju. Opazili su povećanu pojavnost atrofije retine na starijim albino štakorima, kod dugotrajne izloženosti pregabalinu koja je bila ≥ 5 puta veća od srednje izloženosti kod čovjeka kod najveće preporučene kliničke doze.

Pregabalin nije bio teratogen kod miševa, štakora ili kunića. Fetotoksični učinci su se kod štakora i kunića pojavili tek kod izloženosti koja je u dovoljnoj mjeri bila veća od izloženosti kod čovjeka. U ispitivanjima prenatalne/postnatalne toksičnosti, pregabalin je uzrokovao razvojnu toksičnost za potomstvo štakora kod izloženosti koja je bila > 2 puta veća od najveće preporučene izloženosti kod čovjeka.

Nepoželjne učinke na plodnost kod mužjaka i ženki štakora opazili su samo kod izloženosti koja je bila u dovoljnoj mjeri veća od terapijske izloženosti. Nepoželjni učinci na muške spolne organe i na svojstva sperme bili su reverzibilni i pojavili su se samo kod izloženosti koja je u dovoljnoj mjeri bila veća od terapijske izloženosti ili su bili povezani sa spontanom degenerativnim procesom u spolnim organima kod mužjaka štakora. Zato se utjecaji smatraju kao malo važni ili klinički nevažni.

Na temelju nalaza skupine pokusa *in vitro* i *in vivo* pregabalin nije genotoksičan.

Dvogodišnja studija kancerogenosti pregabalinom provedena je na miševima i štakorima. Kod štakora, uz izloženost koja je do 24 puta veća od srednje izloženosti kod čovjeka, uz najveću preporučenu kliničku dozu od 600 mg/dan, nisu opazili bilo kakav tumor. Na miševima nisu opazili povećanu pojavnost tumora kod izloženosti sličnoj onoj kod čovjeka, međutim, kod veće izloženosti opazili su povećanu pojavnost hemangiosarkoma. Negenotoksični mehanizam formacije tumora, inducirane pregabalinom, kod miševa uključuje promjene trombocita i s time povezanu proliferaciju endotelijskih stanica. Kao što pokazuju podaci kratkotrajnih i ograničeni podaci dugotrajnih studija, te promjene trombocita nisu prisutne kod štakora niti kod ljudi. Nema podataka koji bi ukazivali na povezani rizik za čovjeka.

Kod mladih štakora se tipovi toksičnosti ne razlikuju kvalitativno od onih, opaženih kod odraslih štakora. Ipak su mladi štakori osjetljiviji. Kod izloženosti terapijskim dozama, opaženi su učinci na središnjem živčanom sistemu, i to hiperaktivnost i bruksizam te neke promjene u rastu (prolazna supresija povećanja tjelesne mase). Kod 5 puta veće izloženosti nego što je izloženost kod čovjeka, opazili su učinke na ciklus estrusa. Kod mladih štakora su 1 do 2 sedmice nakon izloženosti, koja je bila više od dvaput tolika kao terapijska izloženost kod čovjeka, opazili smanjenu reakciju na slušni podražaj. Devet sedmica nakon izloženosti, taj učinak nije bilo moguće opaziti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

preželatirani škrob
talk (E553b)

Ovojnica kapsule:

25 mg tvrde kapsule

titan dioksid (E171)

želatina (E441)

crna tiskarska tinta (šlak (E904), crni željezo oksid (E172), propilenglikol (E1520)

75 mg kapsula, tvrda

titan dioksid (E171)

želatina (E441)

žuti željezo oksid (E172)

crna tiskarska tinta (šlak (E904), crni željezo oksid (E172), propilenglikol (E1520)

150 mg kapsula, tvrda

titan dioksid (E171)

želatina (E441)

crveni željezo oksid (E172)

žuti željezo oksid (E172)

crna tiskarska tinta (šlak (E904), crni željezo oksid (E172), propilenglikol (E1520)

300 mg kapsula, tvrda

**Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.**

titan dioksid (E171)
želatina (E441)
crveni željezo oksid (E172)
žuti željezo oksid (E172)
crni željezo oksid (E172)
bijela tiskarska tinta (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalij hidroksid (E525), titan dioksid (E171))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister (PVC/PVDC/Al): 56 tvrdih kapsula, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija/
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

- ☐ Pregabio 56 x 25 mg kapsula, tvrda: 04-07.3-2-3690/20 od 17.02.2021.
- ☐ Pregabio 56 x 75 mg kapsula, tvrda: 04-07.3-2-3692/20 od 17.02.2021.
- ☐ Pregabio 56 x 150 mg kapsula, tvrda: 04-07.3-2-3694/20 od 17.02.2021.
- ☐ Pregabio 56 x 300 mg kapsula, tvrda: 04-07.3-2-3697/20 od 17.02.2021.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

06.09.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
6.9.2024.