

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ EPIRON 75 mg kapsule, tvrde
pregabalin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg pregabalina.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Cilindrične tvrde želatinske kapsule sastavljene od tijela i kapice. Veličina kapsula: 3. Tijelo kapsule je bijele boje s utisnutim „PG75“. Kapica kapsule je narandžaste boje. Sadržaj kapsula je prašak bijele ili gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neuropatska bol

EPIRON je indiciran za liječenje periferne i centralne neuropatske boli u odraslih osoba.

Epilepsija

EPIRON je indiciran kao dodatna terapija u odraslih osoba s parcijalnim napadima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj

EPIRON je indiciran za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) u odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se kreće u rasponu od 150 mg do 600 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze.

Neuropatska bol

Liječenje pregabalinom može započeti s dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Zavisno od individualnog odgovora pacijenta, kao i podnošljivosti lijeka, doza se može povećavati do 300 mg na dan poslije perioda od 3 do 7 dana, a ukoliko je to potrebno, i do maksimalne doze od 600 mg na dan poslije dodatnog intervala od 7 dana.

Epilepsija

Liječenje pregabalinom može započeti s dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Zavisno od individualnog odgovora pacijenta, kao i podnošljivosti lijeka, doza se može povećavati do 300 mg na dan poslije perioda od 7 dana. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih 7 dana.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Doza se kreće u rasponu od 150 mg do 600 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Potrebu za liječenjem treba redovno procjenjivati.

Liječenje pregabalinom može započeti s dozom od 150 mg na dan. Zavisno od individualnog odgovora pacijenta, kao i podnošljivosti lijeka, doza se može povećavati do 300 mg na dan, poslije perioda od 7 dana. Nakon sljedećih 7 dana, doza se može povećati na 450 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih 7 dana.

Odobreno
ALMBIH
5.8.2024.

Prekid primjene pregabalina

U skladu s postojećom kliničkom praksom, ako se liječenje pregabalinom mora prekinuti, preporučuje se lijek ukidati postepeno tokom najmanje jedne sedmice, bez obzira na indikaciju (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Oštećenje bubrega

Pregabalin se iz sistemske cirkulacije primarno odstranjuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Budući da je klirens pregabalina direktno proporcionalan klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2.), u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega, smanjenje doze mora biti individualizirano prema vrijednostima klirensa kreatinina (CL_{cr}), kao što je navedeno u Tabeli 1., primjenom sljedeće formule:

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

Pregabalin se iz plazme djelotvorno uklanja hemodijalizom (50% lijeka za 4 sata). Pacijentima na hemodijalizi, dnevnu dozu pregabalina treba prilagoditi na osnovu bubrežne funkcije. Kao dodatak dnevnoj dozi, dopunsku dozu pregabalina treba dati odmah nakon svakog četverosatnog postupka hemodijalize (vidjeti u Tabeli 1.).

Tabela 1. Prilagođavanje doze pregabalina na osnovu bubrežne funkcije

Klirens kreatinina (CL_{cr}) (ml/min)	Ukupna dnevna doza pregabalina*		Režim doziranja
	Početna doza (mg/dan)	Maksimalna doza (mg/dan)	
≥ 60	150	600	BID ili TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ili TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Jedanput na dan ili BID
< 15	25	75	Jedanput na dan
Dopunska doza nakon hemodijalize (mg)			
	25	100	Pojedinačna doza ⁺

TID = podijeljeno u 3 doze

BID = podijeljeno u 2 doze

* Ukupnu dnevnu dozu (mg/dan) treba podijeliti prema navedenom režimu doziranja kako bi se odredili miligrami po jednoj dozi

+Dopunska doza je jedna dodatna doza

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka EPIRON u djece mlađe od 12 godina i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2., ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe

Starijim pacijentima može biti potrebno smanjenje doze pregabalina zbog oslabljene funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

EPIRON se može primjenjivati s hranom ili bez nje.
EPIRON je namijenjen samo za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu i/ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Pacijenti s dijabetesom

U skladu s postojećom kliničkom praksom, nekim pacijentima s dijabetesom, koji dobivaju na tjelesnoj težini tokom liječenja pregabalinom, može biti potrebno prilagoditi terapiju antidijabeticima.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući i slučajeve angioedema. Primjenu pregabalina treba odmah prekinuti ako se pojave simptomi angioedema, kao što su edem lica, područja oko usta ili gornjih disajnih puteva.

Teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

Teške kožne neželjene reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, rijetko su prijavljivane u vezi s liječenjem pregabalinom. U vrijeme propisivanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima, te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, primjenu pregabalina treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje (prema potrebi).

Omaglica, somnolencija, gubitak svijesti, konfuzija i oštećenje mentalnih sposobnosti

Liječenje pregabalinom povezuje se s pojavom omaglice i somnolencije, što može povećati broj slučajnih povreda (padova) u starijoj populaciji. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su i gubitak svijesti, konfuzija i oštećenje mentalnih sposobnosti. Zbog toga pacijente treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima lijeka.

Učinci povezani s vidom

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, proporcionalno veći udio pacijenta liječenih pregabalinom prijavio je zamagljen vid, u odnosu na pacijente koji su primali placebo, što se u većini slučajeva povuklo s nastavkom doziranja. U kliničkim ispitivanjima, u kojima su provedene oftalmološke pretrage, smanjenje oštine vida i promjene vidnog polja javljali su se s većom incidencom u pacijenata liječenih pregabalinom, nego u pacijenata koji su primali placebo; incidenca promjena na očnom dnu bila je veća u pacijenata koji su primjenjivali placebo (vidjeti dio 5.1.).

Neželjena djelovanja povezana s vidom prijavljena su i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući gubitak vida, zamagljen vid ili druge promjene oštine vida, od kojih su mnoge bile prolazne. Prekid primjene pregabalina može dovesti do povlačenja ili poboljšanja ovih simptoma.

Zatajenje bubrega

Prijavljeni su slučajevi zatajenja funkcije bubrega, a u nekim slučajevima se, nakon prekida primjene pregabalina, ovo neželjeno djelovanje povuklo.

Ukidanje istovremene primjene antiepileptika

Nakon što je dodavanjem pregabalina postignuta kontrola konvulzivnih napada, nema dovoljno podataka o ukidanju istovremene primjene drugih antiepileptika u svrhu prelaska na monoterapiju pregabalinom.

Kongestivno zatajenje srca

Nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim pacijenata koji su primjenjivali pregabalin prijavljeno je kongestivno zatajenje srca. Ove reakcije su uočene uglavnom u starijih kardiovaskularno kompromitiranih pacijenata, tokom liječenja pregabalinom u indikaciji neuropatske boli. U ovih pacijenata, pregabalin treba primjenjivati s oprezom. Prekidom primjene pregabalina, ovo neželjeno djelovanje se može povući.

Liječenje centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine, zabilježena je povećana incidenca neželjenih reakcija općenito, te neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema, a posebno somnolencije. To se može pripisati aditivnom učinku istovremeno primijenjenih lijekova (npr. antispastički lijekovi), koji su potrebni za liječenje ovog stanja. To treba uzeti u obzir prilikom propisivanja pregabalina kod ovog stanja.

Respiratorna depresija

Postoje izvještaji o teškoj respiratornoj depresiji povezanoj s primjenom pregabalina. Pacijenti s kompromitovanom respiratornom funkcijom, respiratornom ili neurološkom bolešću, oštećenjem bubrega, istovremenom primjenom depresora CNS-a i starije osobe mogu biti izloženi većem riziku od pojave ove teške neželjene reakcije. U ovih pacijenata mogu biti potrebna prilagođavanja doze (vidjeti dio 4.2.).

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljeni u pacijenata liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika ukazala je i na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja uočeni su u pacijenata liječenih pregabalinom u postmarketinškom iskustvu (vidjeti dio 4.8.). Epidemiološka studija, u kojoj je primijenjen samokontrolirani dizajn studije (poređenje perioda liječenja pojedinca s periodima u kojima nije bilo liječenja), dokazala je povećan rizik od nove pojave suicidalnog ponašanja i smrti uzrokovane suicidom u pacijenata liječenih pregabalinom.

Pacijentima (i osobama koje se o njima brinu) treba savjetovati da zatraže medicinsku pomoć, ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Pacijente treba nadzirati na znakove suicidalnih ideja i ponašanja, te razmotriti primjenu odgovarajuće terapije. U slučaju pojave suicidalnih ideja i ponašanja, treba razmotriti prekid liječenja pregabalinom.

Oslabljena funkcija donjeg dijela gastrointestinalnog trakta

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su događaji povezani s oslabljenom funkcijom donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. opstrukcija crijeva, paralitički ileus, konstipacija) kada se pregabalin primjenjivao istovremeno s lijekovima koji mogu izazvati konstipaciju, kao što su opioidni analgetici. Kada se pregabalin primjenjuje u kombinaciji s opioidima, mogu se razmotriti mjere za sprečavanje pojave konstipacije (posebno u žena i starijih pacijenata).

Istovremena primjena s opioidima

Savjetuje se oprez prilikom propisivanja pregabalina istovremeno s opioidima, zbog rizika od depresije centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 4.5.). U studiji slučajeva i kontrola (engl. *Case-Control Study*) u korisnika opioida, pacijenti koji su uzimali pregabalin istovremeno s opioidom bili su izloženi povećanom riziku od smrti povezane s opioidom, pri poređenju s uzimanjem samo opioida (prilagođeni omjer izgleda [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19 - 2,36]). Ovaj povećani rizik je zapažen kod niskih doza pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) a postojao je trend većeg rizika kod viših doza pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

Pogrešna primjena, mogućnost zloupotrebe ili ovisnost

Pregabalin može uzrokovati ovisnost, koja se može javiti pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi zloupotrebe i pogrešne primjene. Pacijenti s anamnezom zloupotrebe supstanci mogu biti izloženi višem riziku od pogrešne primjene, zloupotrebe i ovisnosti od pregabalina, te se u takvih pacijenata pregabalin treba primjenjivati oprezno. Prije propisivanja pregabalina, u pacijenta je potrebno pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zloupotrebe ili ovisnosti.

Pacijente liječene pregabalinom treba pratiti na simptome pogrešne primjene, zloupotrebe ili ovisnosti, kao što su razvoj tolerancije, eskalacija doze ili ponašanje praćeno kompulzivnim traženjem lijeka.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom, u nekih su pacijenata uočeni 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 primjene pregabalina, može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8.). Pacijenta treba obavijestiti o ovome na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti primjenu pregabalina, preporučuje se to učiniti postepeno, tokom minimalno 1 sedmice, neovisno o indikaciji (vidjeti dio 4.2.).

Tokom 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 incidenca i težina simptoma ustezanja mogu biti povezani s dozom.

Encefalopatija

Prijavljeni su slučajevi encefalopatije, uglavnom u pacijenata s već postojećim stanjima koja mogu potaknuti encefalopatiju.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Primjena EPIRONA u prvom tromjesečju trudnoće može uzrokovati velike urođene mane u nerođenog djeteta. Pregabalin ne treba primjenjivati tokom trudnoće, osim kada korist za majku jasno nadmašuje potencijalni rizik za plod. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tokom liječenja (vidjeti dio 4.6.).

Nepodnošenje laktoze

EPIRON 75 mg kapsule, tvrde sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

EPIRON 75 mg kapsule, tvrde sadrže natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrže natrij.

Sadržaj azo boje

EPIRON 75 mg kapsule, tvrde sadrže azo boju Sunset Yellow FCF (E110), koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se pregabalin predominantno izlučuje nepromijenjen u urinu, ima zanemariv metabolizam u ljudi (<2% doze se otkriva u urinu u obliku metabolita), ne inhibira metabolizam lijekova *in vitro* i nije vezan za proteine plazme, malo je vjerovatno da on može izazvati ili biti podložan farmakokinetičkim interakcijama.

In vivo ispitivanja i analiza populacijske farmakokinetike

U skladu s *in vivo* ispitivanjima, nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između pregabalina i fenitoina, karbamazepina, valproične kiseline, lamotrigina, gabapentina, lorazepama, oksikodona ili etanola. Analiza populacijske farmakokinetike, pokazala je da oralni antidijabetici, diuretici, inzulin, fenobarbital, tiagabin i topiramet, nemaju klinički značajan učinak na klirens pregabalina.

Oralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

Istovremena primjena pregabalina s oralnim kontraceptivima noretisteronom i/ili etinilestradiolom, ne utiče na farmakokinetiku niti jednog od tih lijekova u stanju dinamičke ravnoteže.

Lijekovi koji utiču na centralni nervni sistem

Pregabalin može pojačati učinke etanola i lorazepama.

Nakon stavljanja lijeka u promet, u pacijenata koji su primjenjivali pregabalin i opioide i/ili druge depresore centralnog nervnog sistema, prijavljeni su respiratorno zatajenje, koma i smrti. Izgleda da pregabalin ima aditivni učinak na oštećenje kognitivne i grube motoričke funkcije izazvano oksikodonom.

Interakcije u starijih osoba

Nisu provedena specifična ispitivanja farmakodinamičkih interakcija u starijih dobrovoljaca. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

Trudnoća

Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Dokazano je da pregabalin prolazi kroz placentu kod štakora (vidjeti dio 5.2.). Pregabalin može proći kroz placentu u ljudi.

Velike kongenitalne malformacije

Podaci iz nordijske opservacijske studije, na više od 2.700 trudnoća izloženih pregabalinu u prvom trimestru, pokazali su višu prevalencu velikih kongenitalnih malformacija (engl. *Major Congenital Malformations*, MCM) među pedijatrijskom populacijom (živorođenčad ili mrtvorodenčad) izloženoj pregabalinu, pri poređenju s populacijom koja nije bila izložena (5,9% naspram 4,1%).

Rizik od MCM-a, među pedijatrijskom populacijom izloženoj pregabalinu u prvom trimestru, bio je malo viši pri poređenju s populacijom koja nije bila izložena (prilagođeni omjer prevalencije i interval pouzdanosti od 95%: 1,14 (0,96-1,35)), kao i pri poređenju s populacijom izloženoj lamotriginu (1,29 (1,01-1,65)) ili duloksetinu (1,39 (1,07-1,82)).

Analize specifičnih malformacija, pokazale su više rizike od pojave malformacija nervnog sistema, oka, orofacijalnih rascjepa, urinarnih malformacija i genitalnih malformacija, ali brojevi su bili mali, a procjene neprecizne.

EPIRON ne bi trebalo primjenjivati tokom trudnoće, osim kada je to izričito potrebno (ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod).

Dojenje

Pregabalin se izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.2.). Uticaj pregabalina na novorođenčad/dojenčad je nepoznat. Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pregabalinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima pregabalina na plodnost žena.

U kliničkom ispitivanju, u kojem je procjenjivan učinak pregabalina na pokretljivost spermatozoida, zdravi muški ispitanici bili su izloženi pregabalinu u dozi od 600 mg na dan. Nakon 3 mjeseca liječenja, nije uočen učinak na pokretljivost spermatozoida.

Istraživanje plodnosti na ženama štakora pokazalo je štetne učinke na reprodukciju. Istraživanja plodnosti na mužjacima štakora pokazala su štetne učinke na reprodukciju i razvoj. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

EPIRON može malo ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. EPIRON može izazvati omaglicu i somnolenciju, te tako uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama. Pacijentima se savjetuje da ne upravljaju vozilima, ne rukuju složenim mašinama i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti, dok se ne utvrdi da li ovaj lijek utiče na njihovu sposobnost da provode ove aktivnosti.

**Odobreno
ALMBIH
5.8.2024.**

4.8. Neželjena djelovanja

Kliničkim programom ispitivanja pregabalina obuhvaćeno je više od 8.900 pacijenata koji su bili izloženi pregabalinu, od kojih je više od 5.600 bilo uključeno u dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Najčešće prijavljena neželjena djelovanja bila su omaglica i somnolencija. Neželjena djelovanja su obično bila blagog do umjerenog intenziteta. U svim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, udio pacijenata koji su prekinuli liječenje zbog neželjenih djelovanja iznosio je 12% među pacijentima koji su primjenjivali pregabalin, te 5% među pacijentima koji su primjenjivali placebo. Najčešća neželjena djelovanja, zbog kojih je prekinuto liječenje u grupama koje su primjenjivale pregabalin, bile su omaglica i somnolencija.

U ispod navedenoj Tabeli 2., registrirana su sva neželjena djelovanja koja su se javila s većom incidencom u odnosu na placebo i u više od jednog pacijenta. Neželjena djelovanja su klasificirana prema organskim sistemima i učestalosti, kao: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetka ($< 1/10.000$), nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj grupi napravljenoj prema frekvenci ispoljavanja, neželjena djelovanja su prikazana u padajućem nizu u odnosu na njihovu ozbiljnost.

Navedena neželjena djelovanja mogu biti povezana i s osnovnom bolešću i/ili s istovremeno primijenjenim lijekovima.

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine, zabilježena je povećana incidenca neželjenih djelovanja općenito, kao i neželjenih djelovanja centralnog nervnog sistema, a naročito somnolencije (vidjeti dio 4.4.).

Dodatna neželjena djelovanja, prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet, uključena su u ispod navedenu tabelu (*italic*).

Tabela 2. Neželjena djelovanja pregabalina

Klasa organskog sistema	Neželjena djelovanja
Infekcije i infestacije	
Česta	Nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Manje česta	Neutropenija
Poremećaji imunološkog sistema	
Manje česta	<i>Preosjetljivost</i>
Rijetka	<i>Angioedem, alergijska reakcija</i>
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	Pojačan apetit
Manje česta	Anoreksija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Česta	Euforično raspoloženje, konfuzija, razdražljivost, dezorijentacija, nesanica, smanjen libido
Manje česta	Halucinacije, napad panike, nemir, agitiranost, depresija, depresivno raspoloženje, povišeno raspoloženje, <i>agresija</i> , promjene raspoloženja, depersonalizacija, poteškoće u pronalaženju riječi, neuobičajeni snovi, pojačan libido, anorgazmija, apatija
Rijetka	Dezinhibicija, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje

Nepoznata	<i>Ovisnost o lijeku</i>
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo česta	Omaglica, somnolencija, glavobolja
Česta	Ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizartrija, amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija
Manje česta	Sinkopa, stupor, mioklonus, <i>gubitak svijesti</i> , psihomotorička hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omaglica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivni poremećaj, <i>slabljenje mentalnih sposobnosti</i> , poremećaj govora, hiporefleksija, hiperestezija, osjećaj žarenja, ageuzija, <i>malaksalost</i>
Rijetka	<i>Konvulzije</i> , parosmija, hipokinezija, disgrafija, parkinsonizam
Poremećaji oka	
Česta	Zamagljen vid, diplopija
Manje česta	Gubitak perifernog vida, poremećaj vida, oticanje oka, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suho oko, pojačano suženje, iritacija oka
Rijetka	<i>Gubitak vida</i> , <i>keratitis</i> , oscilopsija, promjena percepcije dubine, midrijaza, strabizam, osjećaj svjetline pri gledanju
Poremećaji uha i labirinta	
Česta	Vrtoglavica
Manje česta	Hiperakuzija
Srčani poremećaji	
Manje česta	Tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stepena, sinusna bradikardija, <i>kongestivno zatajenje srca</i>
Rijetka	<i>Produženje QT-interval</i> a, sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Vaskularni poremećaji	
Manje česta	Hipotenzija, hipertenzija, navale vrućine, napadi crvenila, hladnoća perifernih dijelova tijela
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Manje česta	Dispneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, rinitis, hrkanje, suhoća nosa
Rijetka	<i>Edem pluća</i> , stezanje u grlu
Nepoznata	Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Povraćanje, <i>mučnina</i> , konstipacija, <i>proljevi</i> , flatulencija, distenzija abdomena, suha usta
Manje česta	Gastroezofagealna refluksna bolest, hipersekrecija pljuvačke, oralna hipoestezija
Rijetka	Ascites, pankreatitis, <i>otečen jezik</i> , disfagija
Hepatobilijarni poremećaji	

Manje česta	Povišene vrijednosti jetrenih enzima*
Rijetka	Žutica
Vrlo rijetka	Zatajenje jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje česta	Papularni osip, urtikarija, hiperhidroza, <i>svrbež</i>
Rijetka	<i>Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, hladan znoj</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Česta	Grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, cervikalni spazam
Manje česta	Oticanje zglobova, mialgija, trzanje mišića, bol u vratu, ukočenost mišića
Rijetka	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Manje česta	Inkontinencija urina, dizurija
Rijetka	Zatajenje bubrega, oligurija, <i>retencija urina</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Česta	Eretilna disfunkcija
Manje česta	Seksualna disfunkcija, odgođena ejakulacija, dismenoreja, bol u dojci
Rijetka	Amenoreja, iscjedak iz dojke, povećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Česta	Periferni edem, edem, neuobičajen hod, pad, osjećaj pijanosti, neuobičajeno osjećanje, umor
Manje česta	Generalizirani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u prsima, bol, pireksija, žeđ, zimica, astenija
Pretrage	
Česta	Povećanje tjelesne težine
Manje česta	Povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje glukoze u krvi, smanjenje broja trombocita, povećanje kreatinina u krvi, snižene vrijednosti kalija u krvi, smanjenje tjelesne težine
Rijetka	Smanjenje broja bijelih krvnih ćelija

* Povećanje alanin aminotransferase (ALT), povećanje aspartat aminotransferase (AST).

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom, u nekih pacijenata su uočeni simptomi ustezanja. Zabilježene su sljedeće reakcije: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, konvulzije, nervoza, depresija, suicidalne ideje, bol, hiperhidroza i omaglica. Ovi simptomi mogu upućivati na ovisnost o lijeku. Pacijenta o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci upućuju da incidenca i težina simptoma ustezanja mogu biti povezani s dozom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil pregabalina, zabilježen u pet pedijatrijskih ispitivanja u pacijenata s parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje (12-sedmično ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u pacijenata u dobi od 4 do 16 godina, n=295; 14-dnevno ispitivanje djelotvornosti i

sigurnosti u pacijenata u dobi od 1-og mjeseca do manje od 4 godine, n=175; ispitivanje farmakokinetike i podnošljivosti, n=65 i dva jednogodišnja otvorena ispitivanja praćenja sigurnosti, n=54 i n=431), bio je sličan onome uočenom u ispitivanjima u odraslih pacijenata s epilepsijom. Najčešći štetni događaji uočeni u 12-sedmičnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, pireksija, infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta, povećan apetit, povećanje tjelesne težine i nazofaringitis. Najčešći štetni događaji opaženi u 14-dnevnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta i pireksija (vidjeti dijelove 4.2., 5.1. i 5.2.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba.

4.9. Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet, najčešće prijavljivana neželjena djelovanja kod predoziranja pregabalinom uključuju somnolenciju, stanje konfuzije, agitaciju i nemir. Napadi praćeni grčevima također su p

U rijetkim prilikama prijavljeni su slučajevi kome.

Liječenje predoziranja pregabalinom treba obuhvatiti opće suportivne mjere, a po potrebi može uključivati i hemodijalizu (vidjeti dio 4.2., Tabela 1.).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, ostali antiepileptici, ATC kod: N03AX16.

Aktivna supstanca je pregabalin, analog gama-aminomaslačne kiseline ((S)-3-(aminometil)-5-metilheksanoična kiselina).

Mehanizam djelovanja

Pregabalin se veže za pomoćnu subjedinicu ($\alpha_2\text{-}\delta$ protein) voltažno-ovisnih kalcijevih kanala u centralnom nervnom sistemu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neuropatska bol

Djelotvornost je pokazana u ispitivanjima za dijabetičku neuropatiju, postherpetičku neuralgiju i povredu kičmene moždine. Djelotvornost nije ispitivana u drugim modelima neuropatske boli.

Pregabalin je ispitivan u 10 kontroliranih kliničkih studija, u trajanju do 13 sedmica s režimom doziranja dva puta na dan (BID), odnosno, u trajanju do 8 sedmica s režimom doziranja tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i djelotvornosti, za režime doziranja dva puta ili tri puta na dan, bili su slični.

U kliničkim ispitivanjima, koja su trajala do 12 sedmica i za perifernu i za centralnu neuropatsku bol, smanjenje boli je uočeno u toku prve sedmice liječenja i održalo se tokom cijelog trajanja liječenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima periferne neuropatske boli, 35% pacijenata liječenih pregabalinom i 18% pacijenata koji su primjenjivali placebo, imali su poboljšanje od 50% na skali procjene boli. Za pacijente koji nisu osjetili somnolenciju, ovo poboljšanje je uočeno u 33% pacijenata liječenih pregabalinom i u 18% pacijenata koji su primjenjivali placebo. Za pacijente koji su osjetili somnolenciju, udio onih koji su odgovorili na liječenje iznosio je 48% u grupi koja je primjenjivala pregabalin i 16% u grupi koja je primjenjivala placebo.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju centralne neuropatske boli, 22% pacijenata liječenih pregabalinom i 7% pacijenata koji su primjenjivali placebo imali su poboljšanje od 50% na skali procjene boli.

Epilepsija

Dodatna terapija

Pregabalin je ispitivan u 3 kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od 12 sedmica, s režimom doziranja dva puta na dan (BID) ili tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i djelotvornosti, za režime doziranja dva puta ili tri puta na dan, bili su slični.

Smanjenje učestalosti napada uočeno je od prve sedmice.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost pregabalina, kao dodatne terapije za epilepsiju, u pedijatrijskih pacijenata u dobi ispod 12 godina i adolescenata nisu ustanovljene. Štetni događaji zapaženi u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti, koje je uključivalo pacijente s parcijalnim napadima u dobi od 3 mjeseca do 16 godina (n=65), bili su slični onima zapaženima u odraslih. Rezultati 12-sedmičnog placebom kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 295 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 4 do 16 godina i 14-dnevnog placebom kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 175 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjeseca do ispod 4 godine, u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti pregabalina kao dodatne terapije za liječenje parcijalnih napada, te rezultati dva jednogodišnja otvorena ispitivanja sigurnosti u 54 i 431 pedijatrijska pacijenta s epilepsijom, respektivno, u dobi od 3 mjeseca do 16 godina, ukazuju da su štetni događaji pireksija i infekcija gornjih disajnih puteva zabilježeni češće nego u ispitivanjima u odraslih pacijenata s epilepsijom (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.2.).

U 12-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti (u dobi od 4 do 16 godina) su dobivali pregabalin u dozi od 2,5 mg/kg na dan (maksimalno 150 mg na dan), pregabalin 10 mg/kg na dan (maksimalno 600 mg na dan) ili placebo. Najmanje 50%-tno smanjenje parcijalnih napada 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 2,5 mg/kg na dan ($p=0,2600$ naspram placeba) i 22,6% onih koji su primali placebo.

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

U 12-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju, provedenom u ispitanika s primarno generaliziranim toničko-kloničnim napadima, 219 ispitanika (u dobi od 5 do 65 godina, od kojih je njih 66 bilo u dobi od 5 do 16 godina) primalo je pregabalin u dozi od 5 mg/kg na dan (maksimalno 300 mg na dan), 10 mg/kg na dan (maksimalno 600 mg na dan) ili placebo kao dodatnu terapiju. Procent ispitanika, s najmanje 50%-tnim smanjenjem stope primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada, iznosio je 41,3% za pregabalin primijenjen u dozi od 5 mg/kg na dan, 38,9% za pregabalin primijenjen u dozi od 10 mg/kg na dan, te 41,7% za primijenjeni placebo.

Monoterapija (novodijagnosticirani pacijenti)

Pregabalin je proučavan u jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 sedmica, s režimom doziranja dva puta na dan (BID). Pregabalin nije dostigao neinferiornost u odnosu na lamotrigin, s obzirom na mjeru ishoda - postizanje 6-mjesečnog perioda bez napada. Pregabalin i lamotrigin su imali sličnu sigurnost i dobru podnošljivost.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin je proučavan u 6 kontroliranih ispitivanja koja su trajala 4-6 sedmica, u jednom ispitivanju u starijih pacijenata u trajanju od 8 sedmica, te u jednom dugotrajnom ispitivanju prevencije relapsa, s dvostruko slijepom fazom prevencije relapsa, u trajanju od 6 mjeseci.

Ublažavanje simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja, prema Hamiltonovoj skali ocjenjivanja za anksioznost (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A), uočeno je u prvoj sedmici.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 4 do 8 sedmica), najmanje 50% poboljšanje, prema HAM-A ukupnom skorom od početka do kraja terapije, zabilježeno je u 52% pacijenata liječenih pregabalinom i u 38% pacijenata koji su primjenjivali placebo.

U kontroliranim ispitivanjima, viši udio pacijenata liječenih pregabalinom prijavio je zamagljen vid, nego pacijenata koji su primjenjivali placebo. Ove smetnje su se u većini slučajeva povukle s nastavkom doziranja. Oftalmološke pretrage (uključujući mjerenje oštine vida, formalno ispitivanje vidnog polja i pregled dilatiranog očnog dna) u sklopu kontroliranih kliničkih ispitivanja, provedene su u više od 3.600 pacijenata. Među tim pacijentima, oština vida je bila smanjena u 6,5% pacijenata liječenih pregabalinom i u 4,8% onih koji su primjenjivali placebo. Promjene vidnog polja su utvrđene u 12,4% pacijenata liječenih pregabalinom i u 11,7% pacijenata koji su primjenjivali placebo. Promjene očnog dna su uočene u 1,7% pacijenata liječenih pregabalinom i u 2,1% pacijenata koji su primjenjivali placebo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika pregabalina u stanju dinamičke ravnoteže slična je u zdravih dobrovoljaca, pacijenata s epilepsijom koji primjenjuju antiepileptike i u pacijenata s hroničnom boli.

Apsorpcija

Pregabalin se brzo apsorbira kada se primijeni natašte, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se jedan sat nakon primjene jedne ili višestrukih doza. Procjenjuje se da bioraspoloživost oralno primijenjenog pregabalina iznosi $\geq 90\%$ i ne zavisi od doze. Nakon ponovljene primjene, stanje dinamičke ravnoteže se postiže za 24 do 48 sati. Brzina apsorpcije pregabalina smanjuje se kada se lijek primjenjuje s hranom, što dovodi do smanjenja C_{max} za približno 25-30%, dok je t_{max} odgođen za približno 2,5 sata. Međutim, primjena pregabalina s hranom nema nikakav klinički značajan učinak na stepen apsorpcije pregabalina.

Distribucija

U pretkliničkim istraživanjima se pokazalo da pregabalin prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod miševa, štakora i majmuna. Pregabalin prolazi kroz placentu kod štakora, te je prisutan u mlijeku štakorica u laktaciji. Prividan volumen distribucije pregabalina nakon oralne primjene u ljudi, iznosi približno 0,56 l/kg. Pregabalin se ne veže za proteine u plazmi.

Biotransformacija

Metabolizam pregabalina u ljudi je zanemariv. Nakon primjene doze radioaktivno označenog pregabalina, oko 98% radioaktivnosti ustanovljene u urinu bio je nepromijenjeni pregabalin. N-metilirani derivat pregabalina, glavni metabolit pregabalina ustanovljen u urinu, činio je 0,9% doze. U pretkliničkim istraživanjima, nije bilo dokaza o racemizaciji S-enantiomera pregabalina u R-enantiomer.

Eliminacija

Pregabalin se odstranjuje iz sistemske cirkulacije primarno renalnom ekskrecijom kao nepromijenjeni lijek.

Prosječni poluživot eliminacije pregabalina iznosi 6,3 sata. Klirens pregabalina u plazmi i renalni klirens su u direktnoj srazmjeri s klirensom kreatinina (vidjeti dio 5.2., Oštećenje bubrega).

Neophodno je prilagoditi dozu u pacijenata s smanjenom bubrežnom funkcijom ili u pacijenata na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2., Tabela 1.).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je linearna u preporučenom rasponu dnevnih doza. Razlike u farmakokinetici pregabalina od osobe do osobe su male (<20%). Farmakokinetika višestrukih doza može se predvidjeti iz podataka o farmakokinetici jedne doze. Stoga, nije potrebno rutinski kontrolirati koncentracije pregabalina u plazmi.

Spol

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajan uticaj na koncentracije pregabalina u plazmi.

Oštećenje bubrega

Klirens pregabalina je direktno srazmjeren klirensu kreatinina. Osim toga, pregabalin se iz plazme djelotvorno uklanja hemodijalizom (nakon četverosatne hemodijalize, koncentracije pregabalina u plazmi se smanjuju za približno 50%). Budući da je eliminacija putem bubrega glavni put eliminacije, pacijentima s oštećenjem bubrega potrebno je smanjiti dozu i dati dopunsku dozu nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.2., Tabela 1.).

Oštećenje jetre

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja u pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije. Budući da metabolizam pregabalina nije značajan, te da se on pretežno izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku, ne očekuje se da će oštećenje jetrene funkcije značajno promijeniti koncentracije pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

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

Nakon oralne primjene pregabalina u pedijatrijskih pacijenata natašte, vrijeme do vršne koncentracije u plazmi bilo je općenito slično u svim dobnim grupama, a nastupilo je 0,5 do 2 sata nakon doze.

Parametri C_{max} i AUC pregabalina povećavali su se linearno s povećanjem doze, unutar svake dobne grupe. AUC je bio niži za 30% u pedijatrijskih pacijenata s tjelesnom težinom ispod 30 kg, zbog klirensa prilagođenog tjelesnoj težini povećanog za 43% za te pacijente, pri poređenju s pacijentima s tjelesnom težinom ≥ 30 kg.

Terminalni poluživot pregabalina bio je prosječno oko 3 do 4 sata u pedijatrijskih pacijenata u dobi do 6 godina, a 4 do 6 sati u pacijenata u dobi od 7 godina i starijih.

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

Farmakokinetika pregabalina u pacijenata mladih od 3 mjeseca nije ispitivana (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.1.).

Starije osobe

Klirens pregabalina sa starenjem se smanjuje. Ovo smanjenje klirensa oralno primijenjenog pregabalina, u skladu je sa smanjenjem klirensa kreatinina do kojeg dolazi sa starenjem. U pacijenata čija je bubrežna funkcija oslabljena zbog starije životne dobi, može biti potrebno smanjiti dozu pregabalina (vidjeti dio 4.2., Tabela 1.).

Majke koje doje

Farmakokinetika pregabalina u dozi od 150 mg svakih 12 sati (dnevna doza od 300 mg) ispitivana je u 10 dojilja, koje su bile u periodu od najmanje 12 sedmica nakon poroda. Dojenje nije uticalo ili je zanemarivo uticalo na farmakokinetiku pregabalina. Pregabalin se izlučivao u majčino mlijeko u prosječnim koncentracijama stanja dinamičke ravnoteže, koje su iznosile otprilike 76% od onih u majčinoj plazmi. Procijenjena doza, koju bi dojenče dobivalo iz mlijeka (uzimajući u obzir srednju konzumaciju mlijeka od oko 150 ml/kg/dan) žene koja prima 300 mg/dan ili maksimalnu dozu od 600 mg/dan, iznosila bi 0,31, odnosno, 0,62 mg/kg/dan. Te procijenjene doze iznose otprilike 7% ukupne dnevne majčine doze temeljem mg/kg.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije na životinjama, pregabalin se dobro podnosio u dozama značajnima za kliničku primjenu. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima, uočeni su učinci na centralni nervni sistem, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Povećana incidenca atrofije retine, uobičajene kod starijih albino štakora, uočena je nakon dugotrajne izloženosti pregabalinu, pri izloženostima ≥ 5 puta od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene najviše preporučene kliničke doze.

Pregabalin se nije pokazao teratogenim kod miševa, štakora i kunića. Fetotoksičnost kod štakora i kunića je nastupila samo pri izloženostima dovoljno većim od izloženosti u ljudi. U ispitivanjima prenatalne/postnatalne toksičnosti, pregabalin je izazvao razvojnu toksičnost kod mladunčadi štakora, pri izloženostima >2 puta od maksimalne preporučene izloženosti u ljudi.

Štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora uočeni su samo pri izloženostima dovoljno većim od terapijske izloženosti. Štetni učinci na spolne organe mužjaka i parametre sperme bili su reverzibilni, a javljali su se samo pri izloženostima dovoljno većim od terapijske izloženosti, ili su bili povezani sa spontanim degenerativnim procesima na spolnim organima mužjaka štakora. Stoga se smatra da ti učinci imaju malen ili nikakav klinički značaj.

Na temelju rezultata niza *in vitro* i *in vivo* testova pregabalin nije genotoksičan.

Provedena su dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti pregabalina na štakorima i miševima. Kod štakora nisu uočeni tumori pri izloženostima do 24 puta većim od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene najveće preporučene kliničke doze od 600 mg na dan. Kod miševa nije utvrđena povećana incidenca tumora pri izloženostima sličnim prosječnoj izloženosti u ljudi, ali je pri većim izloženostima uočena povećana incidenca hemangiosarkoma. Nastanak ne-genotoksičnih tumora induciranih pregabalinom kod miševa, obuhvata promjene na trombocitima i s tim udruženu proliferaciju ćelija endotela. Ove promjene trombocita nisu bile prisutne kod štakora ili u ljudi temeljem kratkotrajnih ili limitiranih dugotrajnih kliničkih podataka. Nema dokaza koji bi ukazivali na povezan rizik za ljude.

Kod mladih štakora, vrste toksičnosti ne razlikuju se kvalitativno od onih uočenih kod odraslih štakora. Ipak, mladi štakori su osjetljiviji. Pri izlaganjima terapijskim dozama, zabilježeni su klinički znakovi učinaka na centralni nervni sistem, u smislu hiperaktivnosti i bruksizma, kao i neke promjene u rastu (prolazna supresija porasta tjelesne težine). Učinci na estrusni ciklus uočeni su pri izloženosti 5 puta većoj od terapijske izloženosti u ljudi. Kod mladih štakora, nakon 1-2 sedmice izloženosti >2 puta većoj od terapijske izloženosti u ljudi, uočena je smanjena reakcija straha na akustične podražaje. Devet sedmica nakon izlaganja, taj se učinak više nije mogao opaziti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat
- Kukuruzni škrob
- Talk
- Tvrda želatinska kapsula

Sadržaj tvrde želatinske kapsule:

- Sunset Yellow FCF (E110)
- Erihtrosine (E127)

Odobreno
ALMBIH
5.8.2024.

- Titan dioksid (E171)
- Želatina
- Natrij lauril sulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnostima nisu poznati.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

PVC/Al blister sa sadržajem 56 kapsula, tvrdih (8 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih).

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

Δ Epiron, kapsule, tvrde, 56 x 75 mg: 04-07.3-2-7039/19 od 21.02.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 05.08.2024.

**Odobreno
ALMBIH
5.8.2024.**