

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ PREGABALIN REMEDICA

25 mg

75 mg

150 mg

kapsula, tvrda

pregabalin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PREGABALIN REMEDICA 25 mg: jedna kapsula sadrži 25 mg pregabalina.

PREGABALIN REMEDICA 75 mg: jedna kapsula sadrži 75 mg pregabalina.

PREGABALIN REMEDICA 150 mg: jedna kapsula sadrži 150 mg pregabalina.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledati poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

PREGABALIN REMEDICA 25 mg - tvrda želatinska kapsula bijele boje, sa otisnutom oznakom "25".

PREGABALIN REMEDICA 75 mg - tvrda želatinska kapsula bijele i narandžaste boje sa otisnutom oznakom "75"

PREGABALIN REMEDICA 150 mg - tvrda želatinska kapsula bijele boje, sa otisnutom oznakom "150".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neuropatska bol

PREGABALIN REMEDICA je indiciran za tretman periferne i centralne neuropatske boli kod odraslih osoba.

Epilepsija

PREGABALIN REMEDICA je indiciran kao dodatna terapija kod odraslih osoba sa parcijalnim napadima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj

PREGABALIN REMEDICA je indiciran za tretman generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) kod odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Neuropatska bol

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka kod pojedinog pacijenta, 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 dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze.

Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka kod pojedinog pacijenta, doza se nakon jedne sedmice može povećati na 300 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih 7 dana.

Generalizirani anksiozni poremećaj

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

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka kod pojedinog pacijenta, doza se nakon 7 dana može povećati na 300 mg na dan. 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.

Prekid primjene pregabalina

U skladu sa postojećom kliničkom praksom, ako se liječenje pregabalinom mora prekinuti, preporučuje se ukidati ga postepeno tokom najmanje 7 dana, bez obzira na indikaciju (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Pregabalin se iz sistemske cirkulacije primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Budući da je klirens pregabalina direktno proporcionalan klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2), kod svakog pojedinog pacijenta sa oslabljenom funkcijom bubrega doza se mora prilagoditi u skladu sa njegovim klirensom kreatinina (CL_{cr}), kako je navedeno u Tabeli 1, pomoću sljedeće formule:

$$CL_{cr}(ml/min) = \{ [1, 23 \times (140 - \text{dob (godine)}) \times \text{težina (kg)}] / \text{serumski kreatinin } \mu\text{mol/l} \} \times (0,85 \text{ za pacijente ženskog pola})$$

Pregabalin se iz plazme efektivno uklanja hemodijalizom (50% lijeka tokom 4 sata). Pacijentima na hemodijalizi dnevnu dozu pregabalina treba prilagoditi na temelju bubrežne funkcije. Uz dnevnu dozu treba primijeniti dopunsku dozu pregabalina odmah nakon svakog četverosatnog postupka hemodijalize (vidjeti Tabelu 1).

Tabela 1: Prilagođavanje doze pregabalina na temelju funkcije bubrega

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
≥ 30 - < 60	75	300	BID ili TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	jednom dnevno ili BID
< 15	25	75	jednom dnevno
Dopunska doza nakon hemodijalize (mg)			
	25	100	jedna 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

Primjena kod pacijenata sa oštećenjem jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka PREGABALIN REMEDICA kod djece mlađe od 12 godina i adolescenata (12- 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.

Primjena kod starijih osoba

Kod starijih pacijenata može biti potrebno smanjiti dozu pregabalina zbog oslabljene funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

PREGABALIN REMEDICA se može uzimati s hranom ili bez nje.

PREGABALIN REMEDICA je namijenjen samo za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pacijenti sa šećernom bolešću

U skladu sa postojećom kliničkom praksom, nekim pacijentima sa šećernom bolešću koji dobivaju na težini tokom liječenja pregabalinom može biti potrebno prilagoditi terapiju antidijabeticima.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve angioedema. Primjenu pregabalina treba odmah prekinuti ako nastupe simptomi angioedema, kao što su oticanje lica, područja oko usta ili gornjih dišnih puteva.

Teška kožna neželjena djelovanja

Rijetko su zabilježena teška kožna neželjena djelovanja (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 pacijente 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, konfuzija i slabljenje mentalnih sposobnosti

Liječenje pregabalinom povezuje se sa pojavom omaglice i somnolencije, što može povećati broj slučajnih povreda (padova) kod starije populacije. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i gubitak svijesti, konfuzija i slabljenje mentalnih sposobnosti. Stoga, pacijentima treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim efektima lijeka.

Efekti povezani sa vidom

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, zamagljen vid je prijavio veći udio pacijenata liječenih pregabalinom, nego pacijenata koji su primali placebo i te su se smetnje u većini slučajeva povukle sa nastavkom terapije. U kliničkim ispitivanjima u kojima su provedene oftalmološke pretrage, smanjenje oštine vida i promjene vidnog polja javljali su se sa većom incidencijom kod pacijenata liječenih pregabalinom, nego kod pacijenata koji su primali placebo; incidencija promjena očne pozadine bila je veća kod pacijenata koji su primali placebo (vidjeti dio 5.1).

Neželjena djelovanja povezana sa vidom prijavljena su i u razdoblju nakon stavljanja pregabalina 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 tih simptoma.

Zatajivanje bubrega

Prijavljeni su slučajevi zatajivanja bubrega, a u nekim se slučajevima nakon prekida primjene pregabalina ova nuspojava povukla.

Ukidanje istovremeno primjenjivanih antiepileptika

Nema dovoljno podataka za ukidanje istovremeno primijenjenih antiepileptika nakon što je dodavanjem

pregabalina postignuta kontrola napada, a u cilju monoterapije pregabalinom.

Kongestivno zatajenje srca

Nakon stavljanja lijeka u promet kod nekih pacijenata koji su primali pregabalin, prijavljeno je kongestivno zatajenje srca. Te su reakcije zabilježene uglavnom kod starijih kardiovaskularno kompromitiranih pacijenata tokom liječenja pregabalinom u neuropatskim indikacijama. Pregabalin kod tih pacijenata treba primjenjivati uz oprez. Prekidom primjene pregabalina ova se neželjena djelovanja mogu povući.

Liječenje centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine zabilježena je generalno povećana incidencija neželjenih djelovanja, te neželjena djelovanja centralnog nervnog sistema, a naročito somnolencije. To bi se moglo pripisati aditivnom efektu istovremeno primijenjenih lijekova potrebnih za liječenje tog stanja (npr. spazmolitika), na što treba misliti prilikom propisivanja pregabalina u ovom stanju.

Respiratorna depresija

Postoje izvještaji o ozbiljnoj respiratornoj depresiji povezanoj s uzimanjem pregabalina. Pacijenti s oštećenom respiratornom funkcijom, respiratornom ili neurološkom bolesti, oštećenjem bubrega, istovremenom primjenom CNS depresora i starije osobe mogu biti izloženi većem riziku od pojave ovog ozbiljnog neželjenog djelovanja. Kod ovih će pacijenata možda biti potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2).

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptika ukazala je i na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat. Kod pacijenata liječenih pregabalinom tokom perioda nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja (vidjeti dio 4.8). Epidemiološko ispitivanje koje je primijenilo dizajn u kojem su ispitanici kontrola samim sebi (koje je kod istih osoba upoređivalo periode liječenja i periode bez liječenja) dokazalo je postojanje povećanog rizika od novog nastupa suicidalnog ponašanja i suicida sa smrtnih ishodom kod pacijenata liječenih pregabalinom.

Pacijentima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da zatraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Stoga, pacijente 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.

Oslabljena funkcija donjeg dijela gastrointestinalnog trakta

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

Istovremena primjena s opioidima

Potreban 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*) kod korisnika opioida, pacijenti koji su uzimali pregabalin istovremeno s opioidom bili su izloženi povećanom riziku od smrti povezane s opioidom u poređenju s pacijentima koji su uzimali samo opioid (prilagođen omjer izgleda 1,68 [95% CI; 1,19 - 2,36]). Taj povećani rizik je zapažen kod niskih 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]).

Pogrešna upotreba, potencijalna zloupotreba ili ovisnost

Pregabalin može izazvati ovisnost o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi pogrešne upotrebe izloupotrebe lijeka. Pacijenti sa anamnezom zloupotrebe sredstava ovisnosti mogu biti izloženi

povećanom riziku od pogrešne primjene, zloupotrebe i ovisnosti o pregabalinu te je potreban oprez kod primjene pregabalina kod takvih pacijenata. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zloupotrebe ili ovisnosti kod pacijenata prije propisivanja pregabalina.

Pacijente liječen epregabalinom treba nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili ovisnosti o pregabalinu kao što su razvijanje tolerancije, povećanje doze i kompulzivno traženja lijeka.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom kod nekih su pacijenata opaženi simptomi ustezanja. Zabilježeni su sljedeći događaji: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, nervoza, depresija, bol, konvulzije, hiperhidroza i omaglica. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja pregabalinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Pacijente o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Ako treba prekinuti liječenje pregabalinom preporučuje se postepeni prekid tokom najmanje jedne 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 navode na zaključke da je incidencija i težina simptoma ustezanja možda u vezi sa dozom pregabalina.

Encefalopatija

Prijavljeni su slučajevi encefalopatije, uglavnom kod pacijenata sa postojećim stanjima koja mogu izazvati encefalopatiju.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se pregabalin pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, da je kod čovjeka podložan zanemarivom metabolizmu (< 2% doze pronađe se u mokraći u obliku metabolita), da ne inhibira metabolizam lijekova *in vitro* i ne veže se za proteine u plazmi, nije vjerovatno da će izazivati ili ulaziti u farmakokinetičke interakcije.

Ispitivanja *in vivo* i analiza populacijske farmakokinetike

U ispitivanjima *in vivo* nisu opažene 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 topirammat nemaju klinički značajnog efekta na klirens pregabalina.

Oralni kontraceptivi noretisteron i/ili etinilestradiol

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

Lijekovi koji ispoljavaju uticaj na centralni nervni sistem (CNS)

Pregabalin može pojačati efekte etanola i lorazepama.

Nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata koji su uzimali pregabalin i druge depresore CNS-a prijavljeni su zatajenje disanja, koma i smrt. Čini se da pregabalin dodatno pridonosi oštećenju kognitivne i grube motoričke funkcije uzrokovane oksikodonom.

Interakcije kod starijih osoba

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

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

Trudnoća

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

Pregabalin prolazi kroz placentu kod štakora (vidjeti dio 5.2). Pregabalin može proći kroz placentu kod ljudi.

Ozbiljne urođene anomalije

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

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

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

PREGABALIN REMEDICA 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 (vidjeti dio 5.2). Učinak pregabalina na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti 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 efektima pregabalina na plodnost žena.

U kliničkom ispitivanju u kojemu se procjenjivao učinak pregabalina na pokretljivost spermija, zdravi su muški ispitanici bili izloženi pregabalinu u dozi od 600 mg na dan. Nakon 3 mjeseca liječenja nije bilo uticaja na pokretljivost spermija.

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

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

PREGABALIN REMEDICA može malo ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. PREGABALIN REMEDICA može izazvati omaglicu i somnolenciju, te tako uticati na

sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama. Pacijentima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim mašinama i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi utiče li ovaj lijek na njihovu sposobnost da to rade.

4.8 Neželjena dejstva

Kliničkim programom ispitivanja pregabalina obuhvaćeno je više od 8900 pacijenata koji su bili izloženi pregabalinu, od kojih je više od 5600 bilo uključeno u dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja. Najčešće prijavljena neželjena djelovanja bila su omaglica i somnolencija. Neželjena djelovanja su obično bila blagog do umjerenog intenziteta. U svim je kontrolisanim kliničkim ispitivanjima udio pacijenata koji su prekinuli liječenje zbog neželjenih djelovanja iznosio 12% među pacijentima koji su primali pregabalin, te 5% među pacijentima koji su primali placebo. Najčešće neželjeno djelovanje zbog kojih je prekinuto liječenje u grupama koje su primale pregabalin, bile su omaglica i somnolencija.

U sljedećoj su tabeli sva neželjena djelovanjakoja su se javila sa većom incidencijom u odnosu na placebo i kod više od jednog pacijenta, popisane prema organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja, vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena djelovanja su prikazana u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane povredom kičmene moždine zabilježena je povećana incidencija neželjenih djelovanja općenito, te neželjena djelovanja CNS-a, a naročito somnolencije (vidjeti dio 4.4).

Dodatna neželjena djelovanja prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet u tabeli ispod su navedena kurzivom.

Tabela 2: Neželjena djelovanjajana pregabalin

Organski sistem	Neželjeno djelovanje
Infekcije i infestacije	
Često	nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Manje često	neutropenija
Poremećaji imunog sistema	
Manje često	<i>preosjetljivost</i>
Rijetko	<i>angioedem, alergijska reakcija</i>
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	povećan apetit
Manje često	anoreksija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	euforično raspoloženje, konfuzija, razdražljivost, dezorijentacija, nesanica, smanjen libido
Manje često	halucinacije, napad panike, nemir, agitacija, depresija, depresivno raspoloženje, povišeno raspoloženje, <i>agresija</i> , promjene raspoloženja, depersonalizacija, poteškoće u pronalaženju riječi, neuobičajeni snovi, pojačan libido, anorgazmija, apatija
Rijetko	dezinhibicija, suicidalno ponašanje, suicidalne ideje
Nepoznata učestalost	<i>ovisnost o lijeku</i>

Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	vertoglavica, somnolencija, glavobolja
Često	ataksija, abnormalna koordinacija, tremor, disartrija, amnezija, smanjena sposobnost pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija
Manje često	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>gubitak svijesti</i> , psihomotorna hiperaktivnost, diskinezija, posturalna vertoglavica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivni poremećaji, <i>mentalno oštećenje</i> , poremećaj govora, hiporefleksija, hiperestezija, peckanje, ageuzija, <i>malaksalost</i>
Rijetko	<i>konvulzije</i> , parosmija, hipokinezija, disgrafija, parkinsonizam
Poremećaji oka	
Često	zamagljen vid, diplopija
Manje često	gubitak perifernog vida, poremećaj vida, oticanje oka, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suhoća oka, pojačano suženje, iritacija oka
Rijetko	<i>gubitak vida</i> , <i>keratitis</i> , oscilopsija, promjena percepcije dubine, midrijaza, strabizam, osjećaj svjetline pri gledanju
Poremećaji uha i labirinta	
Često	vertoglavica
Manje često	hiperakuzija
Srčani poremećaji	
Manje često	tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stepena, sinusna bradikardija, <i>kongestivno zatajenje srca</i>
Rijetko	<i>produženje QT intervala</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Krvnožilni poremećaji	
Manje često	hipotenzija, hipertenzija, navale vrućine, crvenilo, hladnoća perifernih dijelova tijela
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Manje često	dispneja, epistaksa, kašalj, začepljenje nosa, rinitis, hrkanje, suhoća nosa
Rijetko	<i>edem pluća</i> , stezanje u grlu
Nepoznato	respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sistema	
Često	povraćanje, <i>mučnina</i> , konstipacija, <i>dijareja</i> , nadutost, stomachna nadutost, suha usta
Manje često	gastroezofagealna refluksna bolest, hipersekrecija slina, oralna hipoestezija
Rijetko	ascites, pankreatitis, <i>oticanje jezika</i> , disfagija
Poremećaj jetre i žuči	
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima*
Rijetko	žutica
Vrlo rijetko	zatajenje jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	

Manje često	papularni osip, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Rijetko	<i>toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnson sindrom</i> , hladan znoj
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	

Često	grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, cervikalni spazam
Manje često	oticanje zglobova, mijalgija, trzanje mišića, bol u vratu, ukočenost mišića
Rijetko	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Manje često	inkontinencija mokraće, dizurija
Rijetko	zatajenje bubrega, oligurija, <i>retencija mokraće</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	erektilna disfunkcija
Manje često	seksualna disfunkcija, odgođena ejakulacija, dismenoreja, bol u dojci
Rijetko	amenoreja, iscjedak iz dojke, povećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	periferni edem, edem, neuobičajen hod, pad, osjećaj pijanosti, neuobičajeno osjećanje, umor
Manje često	generalizovani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u prsima, bol, pireksija, žeđ, groznica, astenija
Pretrage	
Često	porast tjelesne težine
Manje često	povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje glukoze u krvi, smanjenje broja trombocita, povećanje kreatinina u krvi, smanjenje kalijuma u krvi, gubitak tjelesne težine
Rijetko	smanjenje broja bijelih krvnih ćelija

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

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom kod nekih su pacijenata opaženi simptomi ustezanja. Zabilježene su sljedeće reakcije: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, konvulzije, nervoza, depresija, bol, hiperhidroza i omaglica. Ti simptomi mogu upućivati na ovisnost o lijeku. Pacijenta o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci sugeriraju zaključak da učestalost i težina simptoma ustezanja mogu zavisiti od doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil pregabalina zabilježen u pet pedijatrijskih ispitivanja kod pacijenata sa parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje (12-sedmično ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti kod pacijenata u dobi 4-16 godina, n=295, 14-dnevno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti kod pacijenata u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, n=175, ispitivanje farmakokinetike i podnošljivosti, n=65 i dva jednogodišnje otvoreno ispitivanje praćenja sigurnosti, n=54 i n=431) bio je sličan onome zapaženom u ispitivanjima kod odraslih pacijenata s epilepsijom. Najčešći štetni događaji zabilježeni u 12-sedmičnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, pireksija, infekcija gornjih disajnih puteva, povećani apetit, povećanje tjelesne težine i nazofaringitis.

Najčešći štetni događaji primjećeni u 14-dnevnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, infekcija gornjih disajnih puteva 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 kompletne slike o bezbedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje bolje

Odobreno
ALMBIH
30.12.2025.

cjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji su 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet najčešće prijavljene nuspojave kod predoziranja pregabalinom uključuju somnolenciju, stanje konfuzije, agitaciju i nemir. Prijavljeni su također i napadi.

U rijetkim slučajevima prijavljeni su slučajevi kome.

Tretman predoziranja pregabalinom podrazumijeva suportivne mjere i ako je potrebno hemodijalizu (vidjeti dio 4.2 Tabela 1).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, ostali antiepileptici ATC kod: N02BF02

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

Mehanizam djelovanja

Pregabalin se veže na pomoćnu podjedinicu (α_2 - δ protein), na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala u centralnom nervnom sistemu.

Kliničko efikasnost i sigurnost

Neuropatska bol

Djelotvornost je dokazana u ispitivanjima u dijabetičkoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgiji i povredama kičmene moždine. Nije ispitivana djelotvornost u drugim modelima neuropatske boli.

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

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 sedmica je i kod periferne i kod centralne neuropatske boli smanjenje boli opaženo u prvoj sedmici liječenja i održalo se tokom cijelog trajanja liječenja.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u perifernoj neuropatskoj boli je kod 35% pacijenata liječenih pregabalinom i 18% pacijenata koji su primali placebo zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene boli. Među pacijentima kod kojih se nije javila somnolencija, takvo je poboljšanje zabilježeno kod 33% pacijenata liječenih pregabalinom, te 18% pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima kod kojih se javila somnolencija, udio onih koji su odgovorili na liječenje iznosio je 48% u grupi koja je primala pregabalin, te 16% u grupi koja je primala placebo.

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju u centralnoj neuropatskoj boli je kod 22% pacijenata liječenih pregabalinom i 7% pacijenata koji su primali placebo zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene boli.

Odobreno
ALMBiH
30.12.2025.

Epilepsija

Dodatna terapija

Pregabalin je ispitan u 3 kontrolisana klinička ispitivanja u trajanju od 12 sedmica, sa režimom doziranja dva puta na dan (BID) ili tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i djelotvornosti za BID i TID režim doziranja općenito su bili podjednaki.

Smanjenje učestalosti napada opaženo je u prvoj sedmici liječenja.

Pedijatrijska populacija

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

U 12-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su pacijenti u dobi od 4-16 godina 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 kontrolisanom ispitivanju pedijatrijski su pacijenti (u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine) 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, 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 u poređenju s placebom.

U 12-sedmičnom placebom kontrolisanom ispitivanju kod ispitanika s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadima, 219 ispitanika (u dobi od 5 do 65 godina, od kojih je njih 66 bilo u dobi od 5 do 16 godina) dobivalo 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. Postotak 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 i placebo, odnosno 41,7% za placebo.

Monoterapija (novodijagnosticirani pacijenti)

Pregabalin je ispitan u jednom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 sedmica, sa režimom doziranja dva puta na dan (BID). Pregabalin se nije pokazao inferiornim u odnosu na lamotrigin obzirom na mjeru ishoda: postizanje 6-mjesečnog razdoblja bez napada. Sigurnost i podnošljivost pregabalina i lamotrigina bile su podjednake.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin je ispitan u 6 kontrolisanih ispitivanja u trajanju od 4-6 sedmica, u 8-sedmičnom ispitivanju kod starijih osoba, te u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa sa dvostruko slijepom fazom prevencije relapsa u trajanju od 6 mjeseci.

Ublažavanje simptoma GAP-a prema Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za anksioznost (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) opaženo je u prvoj sedmici liječenja.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (u trajanju od 4-8 sedmica) kod 52% pacijenata liječenih pregabalinom, te 38% pacijenata koji su primali placebo je na kraju ispitivanja zabilježeno najmanje 50%-tno poboljšanje ukupnog rezultata na HAM-A ljestvici u odnosu na početne vrijednosti.

U kontrolisanim ispitivanjima zamagljen vid je prijavio veći udio pacijenata liječenih pregabalinom, nego pacijenata koji su primali placebo. Te su se smetnje u većini slučajeva povukle s nastavkom terapije. Oftalmološke pretrage (uključujući mjerenje oštine vida, formalno ispitivanje vidnog polja i fundoskopski pregled nakon širenja zjenica) su u sklopu kontrolisanih kliničkih ispitivanja provedene na više od 3600 pacijenata. Među tim je pacijentima oština vida bila smanjena kod 6,5% pacijenata liječenih pregabalinom i 4,8% onih koji su primali placebo. Promjene vidnog polja utvrđene su kod 12,4% pacijenata liječenih pregabalinom i 11,7% pacijenata koji su primali placebo. Promjene očne pozadine opažene su kod 1,7% pacijenata liječenih pregabalinom i 2,1% pacijenata koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika pregabalina u stanju dinamičke ravnoteže slična je kod zdravih dobrovoljaca, pacijenata sa epilepsijom koji uzimaju antiepileptike i pacijenata sa hroničnom boli.

Apsorpcija:

Pregabalin se brzo apsorpira kad 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 ovisi o dozi. Nakon ponovljene se primjene stanje dinamičke ravnoteže postiže za 24 do 48 sati. Brzina apsorpcije pregabalina smanjuje se kada se lijek primjenjuje sa hranom, što dovodi do smanjenja $C_{\max}$ za približno 25-30%, dok je $t_{\max}$ odgođen na približno 2,5 sata. Međutim, primjena pregabalina sa hranom nema klinički značajnog efekta na opseg apsorpcije pregabalina.

Distribucija:

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

Biotransformacija:

Metabolizam pregabalina kod ljudi je zanemariv. Nakon primjene doze radioaktivno označenog pregabalina oko 98% radioaktivnosti ustanovljene u mokraći bio je nepromijenjen pregabalin. N-metilirani derivat pregabalina, glavni metabolit pregabalina ustanovljen u mokraći, činio je 0,9% doze. U predkliničkim istraživanjima nije bilo znakova racemizacije S-enantiomera pregabalina u R-enantiomer.

Eliminacija:

Pregabalin se iz sistemske cirkulacije primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Prosječno poluvrijeme eliminacije pregabalina iznosi 6,3 sata. Klirens pregabalina iz plazme i bubrežni klirens direktno su proporcionalni klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2, Oštećenje bubrega).

Potrebno je prilagoditi dozu kod pacijenata čija je bubrežna funkcija smanjena ili se liječe hemodijalizom (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 kontrolisati koncentracije pregabalina u plazmi.

Spol

Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajnog uticaja na koncentracije pregabalina u plazmi.

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem jetrene funkcije. Budući da metabolizam pregabalina nije značajan, te da se pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, nije vjerovatno da će oštećenje jetrene funkcije značajno promijeniti koncentracije pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pregabalina procijenjena je kod pedijatrijskih pacijenata 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 nivoima doza od 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg/dan u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti.

Nakon peroralne primjene pregabalina kod pedijatrijskih pacijenata natašte, vrijeme do maksimalne 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% kod pedijatrijskih pacijenata s tjelesnom težinom manjom od 30 kg zbog povećanog klirensa prilagođenog tjelesnoj težini od 43% za te pacijente u odnosu na pacijente s tjelesnom težinom ≥ 30 kg.

Terminalni poluživot pregabalina bio je prosječno 3 do 4 sata kod pedijatrijskih pacijenata 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 pacijenata.

Farmakokinetika pregabalina kod pacijenatamladih od 3 mjeseca nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Starije osobe

Klirens pregabalina smanjuje se starenjem. To smanjenje oralnog klirensa pregabalina u skladu je sa smanjenjem klirensa kreatinina povezanim sa rastućom dobi. Kod pacijenata čija je bubrežna funkcija oslabljena zbog starije dobi, možda će 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) ispitana je kod 10 dojilja 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% 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 na osnovi 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 nisu opaženi efekti na CNS, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Povećana

incidencija atrofije mrežnice, uobičajene kod starijih albino štakora, opažena je nakon dugotrajne izloženosti pregabalinu ≥ 5 puta veće od prosječne izloženosti kod ljudi kod primjene najviše preporučene kliničke doze.

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

Štetni efekti na plodnost mužjaka i ženki štakora opaženi su samo pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske izloženosti. Štetni efekti na spolne organe mužjaka i obilježja sperme bili su reverzibilni, a javljali su se samo pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske, ili su bili povezani sa spontanim degenerativnim procesima na spolnim organima mužjaka štakora. Stoga se smatra da ti efekti imaju malen ili nikakav značaj za kliničku primjenu.

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

Provedena su dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti pregabalina na štakorima i miševima. Kod štakora nisu opaženi tumori pri izloženosti do 24 puta većoj od prosječne izloženosti kod ljudi kod primjene najviše preporučene kliničke doze od 600 mg na dan. Kod miševa nije utvrđena povećana incidencija tumora pri izloženosti sličnoj prosječnoj izloženosti kod ljudi, ali je pri većoj izloženosti opažena povećana incidencija hemangiosarkoma. Negenotoksičan mehanizam pregabalinom potaknutog nastanka tumora kod miševa uključuje promjene trombocita, te sa time povezanu proliferaciju endotelinih ćelija. Takve promjene trombocita nisu prisutne kod štakora, a na temelju podataka iz kratkoročne i ograničenih podataka iz dugoročne kliničke primjene, niti kod ljudi. Nema dokaza koji bi ukazivali na posljedičan rizik za ljude.

Kod mladih se štakora vrste toksičnosti kvalitativno ne razlikuju od onih opaženih kod odraslih jedinki. Ipak, mladi su štakori osjetljiviji. Pri terapijskoj izloženosti zabilježeni su klinički znakovi efekata na CNS u smislu hiperaktivnosti i bruksizma, te neke promjene u rastu (prolazna supresija porasta tjelesne mase). Efekti na estrusni ciklus opaženi su pri izloženosti 5 puta većoj od terapijske izloženosti kod ljudi. Kod mladih je štakora nakon 1-2 sedmice izloženosti > 2 puta većoj od terapijske izloženosti kod ljudi opažena umanjena reakcija straha na akustične podražaje. Devet sedmica nakon izlaganja taj se efekat više nije mogao opaziti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:
preželatinizirani škrob,
manitol,
talk.

Tijelo kapsule:
želatin
titanium dioksid
željezo oksid crveni E172
tinta za označavanje, crna.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati lijek na temperaturi do 30 °C.

Odobreno
ALMBIH
30.12.2025.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja lijeka

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 8 blistera (ukupno 56 kapsula, tvrdih).

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

Nema dostupnih informacija o mogućem štetnom uticaju proizvoda na okoliš. Slijediti standardne propise i procedure pri odlaganju neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala u okoliš.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Remedica Ltd

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

Remedica Ltd

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

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

Δ PREGABALIN REMEDICA 25 mg x 56, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-5763/25 od 30.12.2025. godine

Δ PREGABALIN REMEDICA 75 mg x 56, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-5764/25 od 30.12.2025. godine

Δ PREGABALIN REMEDICA 150 mg x 56, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-5765/25 od 30.12.2025. godine

9. Datum izrade sažetka karakteristika lijeka

30.12.2025. godine

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2025.**