

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Pregabalin Pliva 25 mg tvrde kapsule  
Pregabalin Pliva 75 mg tvrde kapsule  
Pregabalin Pliva 150 mg tvrde kapsule  
Pregabalin Pliva 300 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Pregabalin Pliva 25 mg su neprozirne tvrde želatinske kapsule boje slonovače, veličine 3, ukupne visine zatvorene kapsule 15,9 mm ± 0,3 mm, s crno otisnutom oznakom 25 na tijelu kapsule, punjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Pregabalin Pliva 75 mg su neprozirne tvrde želatinske kapsule, veličine 3, ukupne visine zatvorene kapsule 15,9 mm ± 0,3 mm, s ružičastom kapicom i tijelom boje slonovače s crno otisnutom oznakom 75, punjenje bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Pregabalin Pliva 150 mg su neprozirne tvrde želatinske kapsule boje slonovače, veličine 2, ukupne visine zatvorene kapsule 18,0 mm ± 0,3 mm, s crno otisnutom oznakom 150 na tijelu kapsule, punjenje bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

Pregabalin Pliva 300 mg su neprozirne tvrde želatinske kapsule, veličine 0, ukupne visine zatvorene kapsule 21,7 mm ± 0,3 mm, s ružičastom kapicom i tijelom boje slonovače s crno otisnutom oznakom 300, punjene bijelim do gotovo bijelim granuliranim praškom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Neuropatska bol

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

##### Epilepsija

Pregabalin Pliva indiciran je kao dodatna terapija u odraslih osoba s parcijalnim napadajima, sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje.

##### Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin Pliva indiciran je za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) u 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 u pojedinog bolesnika, doza se nakon razdoblja 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 u pojedinog bolesnika, doza se nakon tjedan dana može povećati na 300 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih tjedan dana.

### Generalizirani anksiozni poremećaj

Doza se kreće u rasponu od 150 do 600 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Potrebno je redovito procjenjivati potrebu za liječenjem.

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se nakon tjedan dana može povećati na 300 mg na dan. Nakon sljedećih tjedan dana doza se može povećati na 450 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih tjedan dana.

### Prekid primjene pregabalina

U skladu s postojećom kliničkom praksom, ako se liječenje pregabalinom mora prekinuti, preporučuje se ukidati ga postupno tijekom najmanje tjedan dana, bez obzira na indikaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### Oštećenje funkcije bubrega

Pregabalin se iz sustavne cirkulacije primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega.

Budući da je klirens pregabalina izravno razmjeran klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2), u svakog pojedinog bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega doza se mora smanjiti u skladu s njegovim klirensom kreatinina (CL<sub>cr</sub>), kako je navedeno u Tablici 1., pomoću sljedeće formule:

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

Pregabalin se iz plazme djelotvorno uklanja hemodijalizom (50% lijeka tijekom 4 sata). Bolesnicima na hemodijalizi dnevnu dozu pregabalina treba prilagoditi na temelju bubrežne funkcije. Uz dnevnu dozu treba dati dopunsku dozu pregabalina odmah nakon svakog četverosatnog postupka hemodijalize (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1. Prilagodba doze pregabalina na osnovi funkcije bubrega

Klirens Kreatinina (CL <sub>cr</sub> ) (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

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pregabalina u djece u dobi ispod 12 godina i adolescenata (12–17 godina) nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Starije osobe

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

#### Način primjene

Pregabalin Pliva može se uzimati s hranom ili bez nje.

Pregabalin Pliva namijenjen je samo za peroralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Bolesnici sa šećernom bolešću

U skladu s postojećom kliničkom praksom, nekim bolesnicima sa šećernom bolešću koji dobivaju na težini tijekom 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 putova.

#### Teške kožne nuspojave

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, konfuzija i slabljenje mentalnih sposobnosti

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

### Učinci povezani s vidom

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

Nuspojave povezane s vidom prijavljene su i u razdoblju 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 tih simptoma.

### Zatajenje bubrega

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

### Ukidanje istodobno primjenjivanih antiepileptika

Nema dovoljno podataka za ukidanje istodobno primijenjenih antiepileptika nakon što je dodavanjem pregabalina postignuta kontrola napadaja, a u cilju monoterapije pregabalinom.

### Kongestivno zatajenje srca

Nakon stavljanja lijeka u promet u nekih bolesnika koji su primali pregabalin prijavljeno je kongestivno zatajenje srca. Te su reakcije zabilježene uglavnom u starijih kardiovaskularno kompromitiranih bolesnika tijekom liječenja pregabalinom u neuropatskim indikacijama. Pregabalin u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez. Prekidom primjene pregabalina ta se nuspojava može povući.

### Liječenje centralne neuropatske boli uzrokovane ozljedom leđne moždine

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane ozljedom leđne moždine zabilježena je povećana incidencija nuspojave općenito te nuspojave središnjeg živčanog sustava, a osobito somnolencije. To bi se moglo pripisati aditivnom učinku istodobno primijenjenih lijekova potrebnih za liječenje tog stanja (npr. spazmolitika), na što treba misliti prilikom propisivanja pregabalina u tom stanju.

### Respiratorna depresija

Prijavljena je teška respiratorna depresija povezana s primjenom pregabalina. Bolesnici s oštećenom respiratornom funkcijom, bolešću dišnih puteva ili neurološkom bolešću, oštećenjem funkcije bubrega, istodobnom primjenom depresora središnjeg živčanog sustava i starije osobe mogu biti izloženi većem riziku od pojave te teške nuspojave. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

### Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika 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 tog rizika 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 njihovim njegovateljima) treba savjetovati da u slučaju pojave znakova suicidalnih ideja ili ponašanja zatraže savjet liječnika. 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.

#### Oslabljena funkcija donjeg dijela probavnog sustava

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji povezani s oslabljenom funkcijom donjeg dijela probavnog sustava (npr. opstrukcija crijeva, paralitički ileus, konstipacija) kada se pregabalin primjenjivao istodobno s lijekovima koji mogu izazvati konstipaciju, kao što su opioidni analgetici. Kada se pregabalin primjenjuje u kombinaciji s opioidima, može se razmisliti o mjerama za sprečavanje konstipacije (osobito u žena i starijih bolesnika).

#### Istodobna primjena s opioidima

Nužan je oprez kod propisivanja pregabalina istodobno s opioidima zbog rizika od depresije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5). U ispitivanju slučajeva i kontrola (engl. *case-control study*) u korisnika opioida, bolesnici koji su uzimali pregabalin istodobno 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 kod niskih doza pregabalina ( $\leq 300$  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 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 i 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, suicidalna ideacija, 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

Prijavljeni su slučajevi encefalopatije, uglavnom u bolesnika s postojećim 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 tijekom trudnoće osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.6).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da se pregabalin pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, da je u 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 vjerojatno da će izazivati ili ulaziti u farmakokinetičke interakcije.

#### Ispitivanja in vivo i analiza populacijske farmakokinetike

U skladu s time, u ispitivanjima *in vivo* nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između pregabalina i fenitoina, karbamazepina, valproatne kiseline, lamotrigina, gabapentina, lorazepama, oksikodona ili etanola. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da oralni antidiabetici, diuretici, inzulin, fenobarbital, tiagabin i topiramamat nemaju klinički značajnog učinka na klirens pregabalina.

#### Oralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

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

#### Lijekovi koji utječu na središnji živčani sustav

Pregabalin može pojačati učinke etanola i lorazepama. Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali pregabalin i opioide i/ili druge depresore središnjeg živčanog sustava (SŽS) prijavljeni su zatajenje disanja, koma i smrt. Čini se da pregabalin dodatno pridonosi oksikodonom uzrokovanom oštećenju kognitivne i grube motoričke funkcije.

#### 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 koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 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 živčanog sustava, oka, orofacijalnih rascjepa, urinarnih malformacija i genitalnih malformacija, no brožani su podaci bili mali i procjene neprecizne.

Pregabalin Pliva ne smije se primjenjivati tijekom 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 učincima 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 utjecaja na pokretljivost spermija.

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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pregabalin Pliva može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pregabalin Pliva može izazvati omaglicu i somnolenciju te tako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Bolesnicima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim strojevima i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi utječe li ovaj lijek na njihovu sposobnost da to čine.

### **4.8 Nuspojave**

Kliničkim programom ispitivanja pregabalina obuhvaćeno je više od 8900 bolesnika izloženih pregabalinu, od kojih je više od 5600 bilo uključeno u dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica i somnolencija. Nuspojave su obično bile blagog do umjerenog intenziteta. U svim je kontroliranim kliničkim ispitivanjima udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava iznosio 12% među bolesnicima koji su primali pregabalin te 5% među bolesnicima koji su primali placebo. Najčešće nuspojave zbog kojih je prekinuto liječenje u skupinama koje su primale pregabalin bile su omaglica i somnolencija.

U tablici dalje u tekstu sve nuspojave koje su se javile s većom incidencijom u odnosu na placebo i u više od jednog bolesnika popisane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Navedene nuspojave mogu biti povezane i s osnovnom bolešću i/ili istodobno primijenjenim lijekovima.

U liječenju centralne neuropatske boli uzrokovane ozljedom leđne moždine zabilježena je povećana incidencija nuspojava općenito te nuspojava SŽS-a, a osobito somnolencije (vidjeti dio 4.4).

Dodatne nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet u tablici dalje u tekstu navedene su u kurzivu.

Tablica 2. Nuspojave pregabalina

Organski sustav	Nuspojava
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često	Nazofaringitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Manje često	Neutropenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	<i>Preosjetljivost</i>
Rijetko	<i>Angioedem, alergijska reakcija</i>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Pojačan tek
Manje često	Anoreksija, hipoglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
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
Nepoznato	<i>Ovisnost o lijeku</i>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Omaglica, somnolencija, glavobolja
Često	Ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizartrija, amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija
Manje često	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>
Rijetko	<i>Konvulzije</i> , parosmija, hipokinezija, disgrafija, parkinsonizam
<b>Poremećaji oka</b>	



Često Manje često	Zamagljen vid, diplopija Gubitak perifernog vida, poremećaj vida, oticanje oka, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suho oko, pojačano suženje, iritacija oka
Rijetko	<i>Gubitak vida, keratitis</i> oscilopsija, promjena percepcije dubine, midrijaza, strabizam, osjećaj svjetline pri gledanju
<b>Poremećaji uha i labirinta</b> Često Manje često	Vrtoglavica Hiperakuzija
<b>Srčani poremećaji</b> Manje često	Tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stupnja, sinusna bradikardija, <i>kongestivno zatajenje srca</i> <i>Produljenje QT-intervalu</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Rijetko	Hipotenzija, hipertenzija, navale vrućine, navale crvenila, hladnoća perifernih dijelova tijela
<b>Krvožilni poremećaji</b> Manje često	Dispneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, rinitis, hrkanje, suhoća nosa <i>Edem pluća</i> , stezanje u grlu Respiratorna depresija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> Manje često	Povraćanje, <i>mučnina</i> , konstipacija, <i>proljevi</i> , flatulencija, distenzija abdomena, suha usta Gastroezofagealna refluksna bolest, hipersekrecija sline, oralna hipoestezija Ascites, pankreatitis, <i>otečen jezik</i> , disfagija
Rijetko Nepoznato	Povišene vrijednosti jetrenih enzima* Žutica Zatajenje jetre, hepatitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> Često	
Manje često	Papularni osip, urtikarija, hiperhidroza, <i>svrbež</i> <i>Toksična epidermalna nekroliza</i> , <i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladan znoj
Rijetko	Grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, cervikalni spazam Oticanje zglobova, mialgija, trzanje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> Često	
Manje često	

Rijetko	mišića, bol u vratu, ukočenost mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Rabdomioliza
Manje često	Inkontinencija mokraćne, dizurija
Rijetko	Zatajenje bubrega, oligurija, <i>retencija mokraćne</i>
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Često	Eretilna disfunkcija
Manje često	Seksualna disfunkcija, odgođena ejakulacija, dismenoreja, bol u dojci
Rijetko	Amenoreja, iscjedak iz dojke, povećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Periferni edem, edem, neuobičajen hod, pad, osjećaj pijanosti, neuobičajeno osjećanje, umor
Manje često	Generalizirani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u prsištu, bol, pireksija, žeđ, zimica, astenija
<b>Pretrage</b>	
Često	Porast tjelesne težine
Manje često	Povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje glukoze u krvi, smanjenje broja trombocita, povećanje kreatinina u krvi, snižene vrijednosti kalija u krvi, smanjenje tjelesne težine
Rijetko	Smanjenje broja bijelih krvnih stanica

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

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom opaženi su simptomi ustezanja. Prijavljeni su sljedeći simptomi: nesаница, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, konvulzije, nervoza, depresija, suicidalna ideacija, bol, hiperhidroza i omaglica. Ti simptomi mogu upućivati na ovisnost o lijeku. Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Što je tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci upućuju da incidencija 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 bolesnika s parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje (12-tjedno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika u dobi od 4 do 16 godina, n=295, 14-dnevno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika u dobi od 1 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 zapaženom u ispitivanjima u odraslih bolesnika s epilepsijom. Najčešći štetni događaji zabilježeni u 12-tjednom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, pireksija, infekcija gornjih dišnih putova, povećani apetit, povećanje tjelesne težine i nazofaringitis. Najčešći štetni događaji opaženi u 14-dnevnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, infekcija gornjih dišnih puteva i pireksija (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet najčešće prijavljene nuspojave kod predoziranja pregabalinom uključuju somnolenciju, stanje konfuzije, agitaciju i nemir. Također su prijavljeni i napadaji.

U rijetkim prilikama prijavljeni su slučajevi kome.

Liječenje predoziranja pregabalinom mora obuhvatiti opće potporne mjere, a po potrebi može uključivati i hemodijalizu (vidjeti dio 4.2, Tablica 1).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N02BF02.

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

#### Mehanizam djelovanja

Pregabalin se veže na pomoćnu podjedinicu ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein), na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala u središnjem živčanom sustavu.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Neuropatska bol

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

Pregabalin je ispitan u 10 kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju do 13 tjedana s režimom doziranja dva puta na dan, odnosno do 8 tjedana s režimom doziranja tri puta na dan. Profili sigurnosti i djelotvornosti za doziranja dva puta na dan i tri puta na dan općenito su bili podjednaki.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana i kod periferne i kod centralne neuropatske boli smanjenje boli opaženo je u prvom tjednu liječenja i održalo se tijekom cijelog trajanja liječenja.

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

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

##### Epilepsija

Dodatna terapija

Pregabalin je ispitan u 3 kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, s režimom doziranja dva puta na dan ili tri puta na dan. Profili sigurnosti i djelotvornosti za doziranja dva puta na dan i tri puta na dan općenito su bili podjednaki.

Smanjenje učestalosti napadaja opaženo je u prvom tjednu liječenja.

#### 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) s parcijalnim napadajima 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 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 s 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 10 mg/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 2,5 mg/kg na dan ( $p=0,2600$  naspram placeba) i 22,6% onih koji su primali placebo.

U 14-dnevnom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su bolesnici (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 napadaja tijekom 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 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-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju u 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 41,7% za placebo.

#### Monoterapija (novodijagnosticirani bolesnici)

Pregabalin je ispitan u jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 tjedana, s režimom doziranja dva puta na dan. Pregabalin nije pokazao neinferiornost u odnosu na lamotrigin s obzirom na mjeru ishoda: postizanje šestomjesečnog razdoblja bez napadaja. Sigurnost i podnošljivost pregabalina i lamotrigina bile su podjednake.

#### Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin je ispitan u 6 kontroliranih ispitivanja u trajanju od 4 do 6 tjedana, u osmotjednom ispitivanju u starijih osoba te u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa s 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 prvom tjednu liječenja.

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

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pregabalina u stanju dinamičke ravnoteže slična je u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s epilepsijom koji uzimaju antiepileptike i bolesnika s kroničnom boli.

### Apsorpcija

Pregabalin se brzo apsorbira kad se primijeni natašte, a vršne koncentracije u plazmi postižu se jedan sat nakon primjene jedne ili višestrukih doza. Procjenjuje se da bioraspoloživost peroralno 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 s hranom, što dovodi do smanjenja  $C_{max}$  za približno 25-30%, dok je  $t_{max}$  odgođen na približno 2,5 sata. Međutim, primjena pregabalina s hranom nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije pregabalina.

### Distribucija

U pretkliničkim se istraživanjima pokazalo da pregabalin prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u miševa, štakora i majmuna. Pregabalin prolazi kroz placentu u štakora te je prisutan u mlijeku ženki štakora u laktaciji. Pravidan volumen raspodjele pregabalina nakon peroralne 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 mokraći bio je nepromijenjen pregabalin. N-metilirani derivat pregabalina, glavni metabolit pregabalina ustanovljen u mokraći, činio je 0,9% doze. U nekliničkim istraživanjima nije bilo znakova racemizacije S-enantiomera pregabalina u R-enantiomer.

### Eliminacija

Pregabalin se iz sustavne cirkulacije primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Prosječno poluvrijeme eliminacije pregabalina iznosi 6,3 sata. Klirens pregabalina iz plazme i bubrežni klirens upravo su razmjerni klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2 Oštećenje bubrega). Potrebno je prilagoditi dozu u bolesnika čija je bubrežna funkcija smanjena ili se liječe hemodijalizom (vidjeti dio 4.2, Tablica 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 značajnog utjecaja na koncentracije pregabalina u plazmi.

#### Oštećenje bubrega

Klirens pregabalina izravno je razmjeran 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, bolesnicima s oštećenjem bubrega potrebno je smanjiti dozu te dati dopunsku dozu nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.2, Tablica 1.).

#### Oštećenje jetre

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Budući da metabolizam pregabalina nije značajan te da se pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, nije vjerojatno da će oštećenje jetrene funkcije značajno promijeniti koncentracije 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<sub>max</sub> 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  $\geq 30$  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

Klirens pregabalina smanjuje se starenjem. To smanjenje peroralnog klirensa pregabalina u skladu je sa smanjenjem klirensa kreatinina povezanim s rastućom dobi. U bolesnika čija je bubrežna funkcija oslabljena zbog starije dobi možda će biti potrebno smanjiti dozu pregabalina (vidjeti dio 4.2, Tablica 1.).

#### Majke koje doje

Farmakokinetika pregabalina u dozi od 150 mg svakih 12 sati (dnevna doza od 300 mg) ispitana je u 10 dojilja najmanje 12 tjedana nakon poroda. Dojenje nije utjecalo ili je zanemarivo utjecalo 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 učinci na SŽS, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Povećana incidencija atrofije mrežnice, uobičajene u starijih albino štakora, opažena je nakon dugotrajne izloženosti pregabalinu  $\geq 5$  puta veće od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene najveće preporučene kliničke doze.

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

Štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora opaženi su samo pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske izloženosti. Štetni učinci 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 spontanom degenerativnim procesima na spolnim organima mužjaka štakora. Stoga se smatra da ti učinci 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. U štakora nisu opaženi tumori pri izloženosti do 24 puta većoj od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene najveće preporučene kliničke doze od 600 mg na dan. U miševa nije utvrđena povećana incidencija tumora pri izloženosti sličnoj prosječnoj izloženosti u ljudi, ali je pri većoj izloženosti opažena povećana incidencija hemangiosarkoma. Negenotoksičan mehanizam pregabalinom potaknutog nastanka tumora u miševa uključuje promjene trombocita te s time povezanu proliferaciju endotelnih stanica. Takve promjene trombocita nisu prisutne u štakora, a na temelju podataka iz kratkoročne i ograničenih podataka iz dugoročne kliničke primjene, niti u ljudi. Nema dokaza koji bi ukazivali na posljedičan rizik za ljude.

U mladim se štakora vrste toksičnosti kvalitativno ne razlikuju od onih opaženih u odraslih jedinki. Ipak, mladi su štakori osjetljiviji. Pri terapijskoj izloženosti zabilježeni su klinički znakovi učinka na SŽS u smislu hiperaktivnosti i bruksizma te neke promjene u rastu (prolazna supresija porasta tjelesne mase). Učinci na estrusni ciklus opaženi su pri izloženosti 5 puta većoj od terapijske izloženosti u ljudi. U mladim je štakora nakon 1-2 tjedna izloženosti  $> 2$  puta većoj od terapijske izloženosti u ljudi opažena umanjena reakcija straha na akustične podražaje. Devet tjedana nakon izloženosti taj se učinak više nije mogao opaziti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule:

manitol

kukuruzni škrob, prethodno geliran

talk

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171)

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

Dodatno za 75 i 300 mg kapsule:

željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje:

šelak

propilenglikol

željezov oksid, crni (E172)

kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranje bočice: 3 mjeseca

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pregabalin Pliva 25 mg kapsule pakirane su u PVC-Alu blistere ili blistere s jediničnim dozama koji sadrže 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1 ili 120 kapsula.

Pregabalin Pliva 75 mg kapsule pakirane su u PVC-Alu blistere ili blistere s jediničnim dozama koji sadrže 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100, 100x1 ili 120 kapsula.

Dodatno, Pregabalin Pliva 75 mg kapsule pakirane su u HDPE bočice s PP zatvaračem koje sadrže 200 kapsula.

Pregabalin Pliva 150 mg kapsule pakirane su u PVC-Alu blistere ili blistere s jediničnim dozama koji sadrže 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 ili 200x1 kapsulu.

Dodatno, Pregabalin Pliva 150 mg kapsule pakirane su u HDPE bočice s PP zatvaračem koje sadrže 200 kapsula.

Pregabalin Pliva 300 mg kapsule pakirane su u PVC-Alu blistere ili blistere s jediničnim dozama koji sadrže 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 ili 200x1 kapsulu.

Dodatno, Pregabalin Pliva 300 mg kapsule pakirane su u HDPE bočice s PP zatvaračem koje sadrže 200 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.



## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pregabalin Pliva 25 mg tvrde kapsule: HR-H-683045753  
Pregabalin Pliva 75 mg tvrde kapsule: HR-H-442122960  
Pregabalin Pliva 150 mg tvrde kapsule: HR-H-848366627  
Pregabalin Pliva 300 mg tvrde kapsule: HR-H-426716052

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. lipnja 2015./ 16. svibnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08.03.2024.