

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pregabalin Belupo 75 mg tvrde kapsule
Pregabalin Belupo 150 mg tvrde kapsule
Pregabalin Belupo 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Tvrda kapsula.

Pregabalin Belupo 75 mg tvrde kapsule su neprozirne, tvrde, želatinske kapsule veličine 4, s crno otisnutim oznakama "PGB" iznad "75" na bijelom tijelu kapsule te bez oznaka na tamno narančastoj kapici. Prašak unutar kapsule je bijele do gotovo bijele boje.

Pregabalin Belupo 150 mg tvrde kapsule su bijele, neprozirne, tvrde, želatinske kapsule veličine 2, s crno otisnutim oznakama "PGB" iznad "150" na tijelu kapsule te bez oznaka na kapici. Prašak unutar kapsule je bijele do gotovo bijele boje.

Pregabalin Belupo 300 mg tvrde kapsule su neprozirne, tvrde, želatinske kapsule veličine 0, s crnim oznakama "PGB" iznad "300" na bijelom tijelu kapsule te bez oznaka na tamno narančastoj kapici. Prašak unutar kapsule je bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neuropatska bol

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

Epilepsija

Pregabalin Belupo je indiciran kao dodatna terapija u odraslih osoba s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Neuropatska bol

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljeno 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, podijeljena u dvije ili tri doze. Treba 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

Sukladno postojećoj kliničkoj praksi, 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 upravo razmjernan klirensu kreatinina (vidjeti dio 5.2.), u svakog pojedinog bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega doza se mora prilagoditi sukladno njegovu klirensu kreatinina (CL_{cr}), kako je navedeno u Tablici 1., pomoću sljedeće formule:

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

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 primijeniti dopunsku dozu pregabalina odmah nakon svakog četverosatnog postupka hemodijalize (vidjeti Tablicu 1.).

Tablica 1.: Prilagodba 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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pregabalin Belupo u 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., 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 Belupo se može uzimati s hranom ili bez nje.

Pregabalin Belupo je namijenjen 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

Sukladno postojećoj kliničkoj praksi, 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 puteva.

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.

Zatajivanje bubrega

Prijavljeni su slučajevi zatajivanja 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.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom u nekih su bolesnika opaženi simptomi ustezanja. Zabilježeni su sljedeći događaji: nesanic, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripu, nervoza, depresija, bol, konvulzije, hiperhidroza, omaglica, koji upućuju na fizičku ovisnost. Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja. 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 povezane s dozom.

Kongestivno zatajivanje srca

Nakon stavljanja lijeka u promet u nekih bolesnika koji su primali pregabalin prijavljeno je kongestivno zatajivanje 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 ova 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 ovom 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 kliničkih ispitivanja antiepileptika, ukazala je i na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i za pregabalin. Stoga bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da zatraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Oslabljena funkcija donjeg dijela gastrointestinalnog trakta

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji povezani s oslabljenom funkcijom donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. opstrukcija crijeva, paralitički ileus, konstipacija) kada se pregabalin primjenjivao 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 (≤ 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

Prijavljeni su slučajevi pogrešne primjene, zlouporabe lijeka i ovisnosti o lijeku. Potreban je oprez kod primjene lijeka u bolesnika s anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti te takve bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti o pregabalinu (prijavljeni su slučajevi razvoja tolerancije, povećanja doze i kompulzivnog traženja lijeka).

Encefalopatija

Prijavljeni su slučajevi encefalopatije, uglavnom u bolesnika s postojećim stanjima koja mogu izazvati encefalopatiju.

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).

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

Sukladno tome, 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 topiramet 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 lorazepamama. Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali pregabalin i opioide i/ili druge depresore središnjeg živčanog sustava (SŽS) prijavljeno je 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 u muškaraca i žena

Budući da potencijalan rizik za ljude nije poznat, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pregabalina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalan rizik za ljude.

Pregabalin Belupo se ne smije 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 Belupo može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pregabalin Belupo 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 koji su bili izloženi pregabalinu, od kojih je više od 5600 bilo uključeno u dvostruko slijepa, placebom 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.

Sve nuspojave koje su se javile s većom incidencijom u odnosu na placebo i u više od jednog bolesnika popisane 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.).

Dotadne nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su kurzivom.

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: neutropenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: *preosjetljivost*.

Rijetko: *angioedem, alergijska reakcija*.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: pojačan tek.

Manje često: anoreksija, hipoglikemija.

Psijhijatrijski poremećaji

Često: euforično raspoloženje, konfuzija, razdražljivost, dezorijentacija, nesanica, smanjen libido.

Manje često: halucinacije, napadaj panike, nemir, agitacija, depresija, depresivno raspoloženje, povišeno raspoloženje, *agresija*, promjene raspoloženja, depersonalizacija, poteškoće u pronalaženju riječi, neuobičajeni snovi, pojačan libido, anorgazmija, apatija.

Rijetko: dezinhibicija.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica, somnolencija, glavobolja.

Često: ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizartrijska, amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija.

Manje često: sinkopa, stupor, mioklonus, *gubitak svijesti*, psihomotorička hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omaglica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivni poremećaj, *slabljenje mentalnih sposobnosti*, poremećaj govora, hiporefleksija, hiperestezija, osjećaj žarenja, ageuzija, *malaksalost*.

Rijetko: *konvulzije*, *parosmija*, *hipokinezija*, *disgrafija*, *parkinsonizam*.

Poremećaji oka

Često: *zamaqljen vid*, *diplopija*.

Manje često: *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: *gubitak vida*, *keratitis*, *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 stupnja*, *sinusna bradikardija*, *kongestivno zatajivanje srca*.

Rijetko: *produljenje QT-interval*a, *sinusna tahikardija*, *sinusna aritmija*.

Krvožilni poremećaji

Manje često: *hipotenzija*, *hipertenzija*, *navale vrućine*, *navale crvenila*, *hladnoća perifernih dijelova tijela*.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: *dispneja*, *epistaksa*, *kašalj*, *kongestija nosa*, *rinitis*, *hrkanje*, *suhoća nosa*.

Rijetko: *edem pluća*, *stezanje u grlu*.

Nepoznato: *respiratorna depresija*.

Poremećaji probavnog sustava

Često: *povraćanje*, *mučnina*, *konstipacija*, *proljevi*, *flatulencija*, *distenzija abdomena*, *suha usta*.

Manje često: *gastroezofagealna refluksna bolest*, *hipersekreција slin*e, *oralna hipoestezija*.

Rijetko: *ascites*, *pankreatitis*, *otечen jezik*, *disfagija*.

Poremećaji 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*, *svrbež*.

Rijetko: *Stevens-Johnsonov sindrom*, *toksična epidermalna nekroliza*, *hladan znoj*.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: *grčevi u mišićima*, *artralgija*, *bol u leđima*, *bol u udovima*, *cervikalni spazam*.

Manje često: *oticanje zglobova*, *mialgija*, *trzanje mišića*, *bol u vratu*, *ukočenost mišića*.

Rijetko: *rabdomioliza*.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: *inkontinencija mokraće*, *dizurija*.

Rijetko: *zatajivanje bubrega*, *oligurija*, *retencija mokraće*.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: *erektilna disfunkcija*.

Manje često: *seksualna disfunkcija*, *odgođena ejakulacija*, *dismenoreja*, *bol u dojci*.

Rijetko: *amenoreja*, *iscjedak iz dojke*, *povećanje dojki*, *ginekomastija*.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: periferni edem, edem, neuobičajen hod, pad, osjećaj pijanosti, neuobičajeno osjećanje, umor.
Manje često: generalizirani edem, *edem lica*, stezanje u prsištu, bol, pireksija, žeđ, zimica, astenija.

Pretrage

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 u nekih su bolesnika opaženi simptomi ustezanja. Zabilježene su sljedeće reakcije: nesаница, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, konvulzije, nervoza, depresija, bol, hiperhidroza, omaglica koji upućuju na fizičku ovisnost. Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja.

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

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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

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 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: N03AX16.

Djelatna tvar je pregabalin, analog gama-aminomaslačne 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 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 režime doziranja dva puta na dan i tri puta na dan općenito su bili podjednaki. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana je i kod periferne i kod centralne neuropatske boli smanjenje boli opaženo 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 režime 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) 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 placebo), 29,1% ispitanika liječenih pregabalinom u dozi od 2,5 mg/kg na dan ($p=0,2600$ naspram placebo) i 22,6% onih koji su primali placebo.

U 14-dnevnom placebo 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 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 6-mjesečnog 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 4-6 tjedana, u 8-tjednom 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 4-8 tjedana) u 52% bolesnika liječenih pregabalinom te 38% bolesnika 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 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 pretrage (uključujući mjerenje oštine vida, formalno ispitivanje vidnog polja i fundoskopski pregled nakon širenja zjenica) su u sklopu kontroliranih kliničkih ispitivanja provedena 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 primjene se 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 štakorica u

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

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

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

Farmakokinetika pregabalina u bolesnika mlađih od 3 mjeseca nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.1.).

Starije osobe

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 ≥ 5 puta veće od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene najviše 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 najviše 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 mladih 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 mladih

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 izlaganja taj se učinak više nije mogao opaziti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
talk

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171)
želatina
željezov oksid, crveni (E172) – 75 mg i 300 mg

Tinta za označavanje:

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.
28 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.
56 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.
70 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.
84 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.
98 kapsula u PVC/PCTFE//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pregabalin Belupo 75 mg tvrde kapsule: HR-H-415616012
Pregabalin Belupo 150 mg tvrde kapsule: HR-H-847204765
Pregabalin Belupo 300 mg tvrde kapsule: HR-H-249351253

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.06.2016.
Datum obnove odobrenja: 12.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.03.2022.