

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Elumela[®], 50 mg, kapsula, tvrda

Δ

Elumela[®], 75 mg, kapsula, tvrda

Δ

Elumela[®], 150 mg, kapsula, tvrda

Δ

Elumela[®], 300 mg, kapsula, tvrda

INN: pregabalin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Elumela, 50 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula, tvrda sadrži 50 mg pregabalina.

Elumela, 75 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg pregabalina.

Elumela, 150 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg pregabalina.

Elumela, 300 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula, tvrda sadrži 300 mg pregabalina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Elumela, 50 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kaspule bele kape i belog tela veličine 3 sa oznakom PGB 50 i crnom linijom na telu kapsule.

Elumela, 75 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule narandžaste kape i belog tela veličine 4 sa oznakom PGB 75 na telu kapsule.

Elumela, 150 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule bele kape i belog tela veličine 2 sa oznakom PGB 150 na telu kapsule.

Elumela, 300 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule narandžaste kape i belog tela veličine 0 sa oznakom PGB 300 na telu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neuropatski bol

Pregabalin je namenjen za terapiju perifernog i centralnog neuropatskog bola kod odraslih.

Epilepsija

Pregabalin se primenjuje kao adjuvantna terapija parcijalnih konvulzija kod odraslih, sa ili bez sekundarne generalizacije.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Pregabalin je namenjen za terapiju generalizovanog anksioznog poremećaja (GAP) kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza se kreće u rasponu od 150 do 600 mg dnevno, podeljena u dve ili tri pojedinačne doze.

Neuropatski bol

Lečenje pregabalinom se može započeti dozom od 150 mg dnevno, podeljena u dve ili tri pojedinačne doze. Zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenta kao i podnošljivosti leka, doza se može povećati na 300 mg dnevno posle perioda od 3 do 7 dana, a ukoliko je potrebno, do maksimalne doze od 600 mg dnevno posle dodatnog intervala od 7 dana.

Epilepsija

Lečenje pregabalinom se može započeti dozom od 150 mg dnevno, podeljena u dve ili tri pojedinačne doze. Zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenta kao i podnošljivosti leka, doza se može povećati na 300 mg dnevno nakon nedelju dana. Maksimalna doza od 600 mg dnevno može se postići nakon dodatnih nedelju dana.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Dozni opseg iznosi od 150 do 600 mg dnevno, podeljeno u dve ili tri pojedinačne doze. Potrebu za lečenjem treba redovno ponovno procenjivati.

Lečenje pregabalinom se može započeti dozom od 150 mg dnevno. Zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenta kao i podnošljivosti leka, doza se može povećati na 300 mg dnevno nakon perioda od nedelju dana. Nakon perioda od još jedne nedelje, doza se može povećati na 450 mg dnevno. Maksimalna doza od 600 mg dnevno može se postići nakon dodatnih nedelju dana.

Ukoliko je potrebno primeniti dozu od 25 mg treba koristiti odgovarajući lek dostupan na tržištu Republike Srbije.

Prekid primene pregabalina

U skladu sa trenutnom kliničkom praksom, ukoliko je neophodan prekid terapije pregabalinom, preporučuje se postepeno ukidanje u toku najmanje 1 nedelje, nezavisno od indikacije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Pregabalin se eliminiše iz sistemske cirkulacije primarno putem renalne ekskrecije u nepromenjenom obliku. Pošto je klirens pregabalina direktno proporcionalan klirensu kreatinina (videti odeljak 5.2), smanjenje doze kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega mora biti individualizovano prema vrednostima klirensa kreatinina (CL_{cr}), kao što je navedeno u Tabeli 1, uz pomoć sledeće formule:

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = \left[\frac{1,23 \cdot [140 - \text{uzrast}(\text{godine})] \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija kreatinina u serumu (mikromol / L)}} \right] \text{ (x 0,85 za žene)}$$

Pregabalin se efikasno uklanja iz plazme hemodijalizom (50% leka za 4 sata). Za pacijente na hemodijalizi dnevnu dozu pregabalina treba prilagoditi funkciji bubrega. Uz dnevnu dozu, treba dati dopunsku dozu odmah nakon četvoročasovnog postupka hemodijalize (videti Tabelu 1).

Tabela 1. Prilagođavanje doze pregabalina na osnovu 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	2 ili 3 puta dnevno
≥ 30 do <60	75	300	2 ili 3 puta dnevno
≥ 15 do <30	25-50	150	1 ili 2 puta dnevno
<15	25	75	1 put dnevno
Dopunska doza nakon hemodijalize (mg)			
	25	100	1 pojedinačna doza ⁺

* Ukupna dnevna doza (mg/dan) treba da bude podeljena prema režimu doziranja kako bi se odredili mg/dozi

⁺ Dopunska doza je pojedinačna dodatna doza

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost pregabalina kod dece mlađe od 12 godina i adolescenata (uzrasta 12-17 godina) nije ustanovljena. Podaci koji su trenutno dostupni su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se na osnovu njih ne mogu dati preporuke o doziranju.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata može se zahtevati smanjenje doze pregabalina usled smanjenja funkcije bubrega (videti: Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega).

Način primene

Lek Elumela je namenjen samo za oralnu upotrebu.

Lek Elumela se može uzimati nezavisno od obroka (sa ili bez prisustva hrane).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa dijabetesom

U skladu sa trenutnom kliničkom praksom, pojedinim pacijentima sa dijabetesom kod kojih dolazi do povećanja telesne mase tokom lečenja pregabalinom, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.

Reakcije preosetljivosti

Tokom postmarketinškog praćenja pregabalina prijavljena je pojava reakcija preosetljivosti, uključujući slučajeve angioedema. Upotrebu pregabalina treba odmah prekinuti ukoliko se pojave simptomi angioedema, kao što su oticanje lica, područja oko usta ili gornjih disajnih puteva.

Vrtoglavica, somnolencija, gubitak svesti, konfuzija i mentalni poremećaji

Tokom terapije pregabalinom javljaju se vrtoglavica i somnolencija, što može povećati pojavu zadesnih povreda (padova) kod starije populacije. U postmarketinškim studijama prijavljeni su slučajevi gubitka svesti, konfuzije i mentalnih poremećaja. Zbog toga, pacijente treba savetovati da budu oprezni sve dok se ne upoznaju sa potencijalnim dejstvima leka.

Dejstva povezana sa vidom

U kontrolisanim ispitivanjima, pojava zamućenog vida prijavljena je češće kod pacijenata lečenih pregabalinom u odnosu na pacijente koji su primali placebo i u većini slučajeva je prolazila sa nastavkom

terapije. U kliničkim studijama u kojima su sprovedena oftalmološka testiranja, učestalost pojave smanjene oštine vida i promene vidnog polja bila je veća kod pacijenata lečenih pregabalinom u odnosu na pacijente koji su primali placebo; učestalost pojavljivanja promena na očnom dnu bila je veća kod pacijenata koji su primali placebo (videti odeljak 5.1).

Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljena je pojava neželjenih reakcija na čulo vida koje obuhvataju gubitak vida, zamućenje vida ili druge promene oštine vida, od kojih su mnoge bile prolazne. Prekid terapije pregabalinom može dovesti do povlačenja ili poboljšanja tih simptoma.

Bubrežna insuficijencija

Prijavljeni su slučajevi bubrežne insuficijencije, a prekid terapije pregabalinom je u nekim slučajevima pokazao da su ove neželjene reakcije reverzibilne.

Obustavljanje istovremene primene drugih antiepileptika

Nema dovoljno podataka o obustavljanju istovremene primene drugih antiepileptika, posle postizanja kontrole epileptičkih napada sa pregabalinom kao dodatnim lekom, a u cilju prelaska na monoterapiju pregabalinom.

Simptomi obustave

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog lečenja pregabalinom kod nekih pacijenata opaženi su simptomi obustave primene leka. Zabeleženi su sledeći događaji: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, dijareja, sindrom sličan gripu, nervoza, depresija, bol, konvulzije, hiperhidroza i vrtoglavica, koji upućuju na fizičku zavisnost. Pacijenta treba o tome obavestiti na početku lečenja.

Moguća je pojava konvulzija, uključujući *status epilepticus* i *grand mal* konvulzije, u toku upotrebe ili ubrzo nakon prestanka terapije pregabalinom.

Što se tiče prekida dugotrajnog lečenja pregabalinom, podaci ukazuju da učestalost i težina simptoma obustave primene leka mogu da budu povezani sa dozom.

Kongestivna srčana insuficijencija

U postmarketinškom praćenju bilo je prijava o pojavi kongestivne srčane insuficijencije kod nekih pacijenata koji su primali pregabalin. Ove reakcije su najčešće primećene kod starijih kardiovaskularno kompromitovanih pacijenata tokom terapije pregabalinom za indikaciju neuropatskog bola. Kod ovih pacijenata, pregabalin treba uzimati sa oprezom. Prekid primene pregabalina može dovesti do povlačenja ovih reakcija.

Lečenje centralnog neuropatskog bola koji je posledica povrede kičmene moždine

Kod lečenja centralnog neuropatskog bola, kao posledice povrede kičmene moždine, povećana je učestalost neželjenih reakcija uopšte, neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema i naročito somnolencije. To bi se moglo pripisati aditivnom dejstvu zbog istovremene primene drugih lekova (npr. spazmolitika) koji su potrebni za terapiju ovog poremećaja. To treba uzeti u obzir kod propisivanja pregabalina za lečenje ovog poremećaja.

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje je prijavljeno kod pacijenata lečenih antiepileptičnim lekovima kod nekoliko indikacija. Meta analiza randomizovanih placebo kontrolisanih studija sa antiepileptičnim lekovima je takođe pokazala malo povećan rizik za pojavu suicidalnih ideja i ponašanja. Nije poznat mehanizam ovog rizika i dostupni podaci ne isključuju mogućnost za povećan rizik i kod upotrebe pregabalina.

Zbog toga treba pratiti pacijente zbog pojave znakova suicidalnih ideja i ponašanja i razmotriti primenu odgovarajuće terapije. Savetovati pacijentima (kao i onima koji se o njima brinu) da potraže medicinski savet ukoliko se pojave znaci suicidalnih ideja i ponašanja.

Smanjenje funkcije donjeg dela gastrointestinalnog trakta

U toku postmarketinškog praćenja prijavljeni su događaji povezani sa smanjenjem funkcije donjeg dela gastrointestinalnog trakta (npr. opstrukcija creva, paralitički ileus, konstipacija) prilikom istovremene primene pregabalina sa lekovima koji mogu da izazovu konstipaciju, kao što su opioidni analgetici. Kada se pregabalin i opioidi primenjuju u kombinaciji, mogu se razmotriti mere za sprečavanje pojave konstipacije (posebno kod žena i starijih pacijenata).

Pogrešna upotreba, potencijal za zloupotrebu ili zavisnost

Prijavljeni su slučajevi pogrešne upotrebe leka, zloupotrebe leka i zavisnosti. Potreban je oprez pri primeni leka kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe supstanci koje izazivaju zavisnost i takve pacijente treba pratiti kako bi se uočili simptomi pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili zavisnosti od pregabalina (prijavljeni su slučajevi razvoja tolerancije, povećanja doze i kompulzivne potrebe za lekom).

Encefalopatija

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Budući da se pregabalin pretežno izlučuje nepromenjen u urin, da je metabolizam ovog leka kod ljudi zanemarljiv (< 2% doze se otkriva u urinu u obliku metabolita), da ne inhibira metabolizam lekova *in vitro* i ne vezuje se ni za proteine plazme, malo je verovatno da može izazvati ili biti podložan farmakokinetičkim interakcijama.

In vivo studije i populaciona farmakokinetička analiza

U skladu sa gorenavedenim, u *in vivo* studijama nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između pregabalina i fenitoina, karbamazepina, valproinske kiseline, lamotrigina, gabapentina, lorazepama, oksikodona ili etanola. Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje da oralni antidijabetici, diuretici, insulin, fenobarbital, tiagabin i topiramam nemaju klinički značajan uticaj na klirens pregabalina.

Oralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

Istovremena upotreba pregabalina sa oralnim kontraceptivima noretisteronom i/ili etinilestradiolom ne utiče na farmakokinetiku ni jednog od ovih lekova u stanju ravnoteže.

Lekovi koji utiču na centralni nervni sistem

Pregabalin može da potencira dejstva etanola i lorazepama. U kontrolisanim kliničkim studijama, višestruke oralne doze pregabalina, primenjene istovremeno sa oksikodonom, lorazepamom ili etanolom nisu izazvale klinički značajna dejstva na respiraciju. Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljene su pojava respiratorne insuficijencije i kome kod pacijenata koji su istovremeno uzimali pregabalin i druge depresore centralnog nervnog sistema (CNS-a). Izgleda da pregabalin ima aditivno dejstvo na oštećenje kognitivne i grube motorne funkcije izazvane oksikodonom.

Interakcije kod starijih osoba

Nisu sprovedene specifične studije farmakodinamskih interakcija kod starijih dobrovoljaca. Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Pošto je mogući rizik kod ljudi nepoznat, kod žena u reproduktivnom periodu moraju se koristiti efektivne kontraceptivne mere.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi pregabalina kod trudnica.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Pregabalin ne treba koristiti u trudnoći, osim ukoliko je to neophodno (korist za majku jasno prevazilazi potencijalni rizik za plod).

Dojenje

Pregabalin se izlučuje u mleku kod ljudi (videti odeljak 5.2). Dejstvo pregabalina na novorođenčad/odojčad nije poznato. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija pregabalinom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za majku.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o dejstvima pregabalina na plodnost žena.

U kliničkim ispitivanjima koja su procenjivala dejstvo pregabalina na pokretljivost spermatozoida, zdravi muški ispitanici su bili izloženi pregabalinu u dozama od 600 mg na dan. Nakon 3 meseca terapije, nisu uočena dejstva na pokretljivost spermatozoida.

Studija plodnosti na ženkama pacova je pokazala neželjena dejstva na proces reprodukcije. Studije plodnosti na mužjacima pacova su pokazale neželjena dejstva na reprodukciju i razvoj. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Elumela može da ima slab do umeren uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Elumela može da izazove vrtoglavicu i pospanost i samim tim može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijentima se savetuje da ne upravljaju vozilima ili složenim mašinama, niti da se bave potencijalno opasnim aktivnostima sve dok se ne utvrdi da li terapija utiče na njihove sposobnosti da obavljaju ove poslove.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničkim programom ispitivanja pregabalina obuhvaćeno je preko 8900 pacijenata koji su izloženi pregabalinu, od kojih je preko 5600 učestvovalo u dvostruko slepim, placebo-kontrolisanim studijama. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile vrtoglavica i pospanost. Neželjene reakcije su obično bile blagog do umerenog intenziteta. U svim kontrolisanim studijama, učestalost prekida terapije usled neželjenih reakcija iznosila je 12% za pacijente koji su dobijali pregabalin i 5% za pacijente koji su primali placebo. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prekida terapije kod pacijenata u grupi koji su lečeni pregabalinom su bile vrtoglavica i pospanost.

U tabeli 2 u nastavku, navedene su sve neželjene reakcije koje su se javile sa većom učestalošću u odnosu na placebo i kod više od jednog pacijenta, klasifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti pojavljivanja: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi prema učestalosti, neželjena dejstva navedena su od najozbiljnijih do najblažih.

Navedene neželjene reakcije takođe mogu biti povezane sa postojećim oboljenjem i/ili istovremenom terapijom.

Kod lečenja centralnog neuropatskog bola, kao posledice povrede kičmene moždine, povećana je učestalost neželjenih reakcija uopšte, neželjenih reakcija CNS-a i naročito somnolencije (videti odeljak 4.4).

Dodatne reakcije dobijene iz postmarketinškog iskustva su uključene u tabeli u nastavku (*italic*).

Tabela 2. Neželjene reakcije pregabalina

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Česte	Nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Povremene	Neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	
Povremene	<i>Preosetljivost</i>
Retke	<i>Angioedem, alergijske reakcije</i>
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česte	Povećanje apetita
Povremene	Anoreksija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Česte	Euforija, konfuzija, razdražljivost, dezorijentacija, nesаница, smanjenje libida
Povremene	Halucinacije, napad panike, nemir, agitacija, depresija, depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, <i>agresija</i> , promene raspoloženja, depersonalizacija, poteškoće sa izražavanjem, neuobičajeni snovi, povećanje libida, anorgazmija, apatija
Retke	Dezinhibicija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česte	Vrtoglavica, somnolencija, glavobolja
Česte	Ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizatrija, amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija
Povremene	Sinkopa, stupor, mioklonus, <i>gubitak svesti</i> , psihomotorna hiperaktivnost, diskinezija, posturalna vrtoglavica, intencioni tremor, nistagmus, kognitivni poremećaji, <i>poremećaj mentalnih sposobnosti</i> , poremećaj govora, hiporefleksija, hiperestezija, osećaj žarenja, ageuzija, <i>osećaj slabosti</i>
Retke	<i>Konvulzije, parosmija, hipokinezija, disgrafija</i>
Poremećaji oka	
Česte	Zamućen vid, diplopija
Povremene	Gubitak perifernog vida, poremećaji vida, otok oko očiju, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suvo oko, pojačana lakrimacija, iritacija oka
Retke	<i>Gubitak vida, keratitis, oscilopsija, izmenjena percepcija dubine, midrijaza, strabizam, blještanje pred očima</i>
Poremećaji uha i labirinta	
Česte	Vertigo
Povremene	Hiperakuzija
Kardiološki poremećaji	
Povremene	Tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stepena, sinusna bradikardija, <i>kongestivna srčana insuficijencija</i>
Retke	<i>Produženje QT intervala</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Vaskularni poremećaji	
Povremene	Hipotenzija, hipertenzija, naleti vrućine, naleti crvenila, hladnoća perifernih delova tela

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremene	Dispnea, epistaksa, kašalj, nazalna kongestija, rinitis, hrkanje, suvoća sluzokože nosa
Retke	<i>Plućni edem</i> , stezanje u grlu
Gastrointestinalni poremećaji	
Česte	Povraćanje, <i>mučnina</i> , konstipacija, <i>dijareja</i> , flatulencija, distenzija abdomena, suvoća usta
Povremene	Gastroezofagealna refluksna bolest, pojačano lučenje pljuvačke, hipoestezija oralne sluzokože
Retke	<i>Ascites</i> , pankreatitis, <i>otok jezika</i> , disfagija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremene	Papularni osip, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Retke	<i>Stevens Johnson-ov sindrom</i> , hladan znoj
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Česte	Grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u ekstremitetima, cervikalni spazam
Povremene	Otoci zglobova, mialgija, trzaji mišića, bol u vratu, ukočenost mišića
Retke	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremene	Inkontinencija urina, dizurija
Retke	Insuficijencija bubrega, oligurija, <i>retencija urina</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Česte	Eretilna disfunkcija
Povremene	Seksualna disfunkcija, odložena ejakulacija, dismenoreja, bolovi u dojkama
Retke	Amenoreja, iscedak iz dojki, uvećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Česte	Periferni edem, edem, nepravilan hod, pad, osećaj opijenosti, neuobičajeni osećaji, zamor
Povremene	Generalizovani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u grudima, bol, pireksija, žeđ, jeza, astenija
Ispitivanja	
Česte	Povećanje telesne mase
Povremene	Povišene vrednosti kreatinin fosfokinaze u krvi, povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišen nivo glukoze u krvi, smanjenje broja trombocita, povišen nivo kreatinina u krvi, snižen nivo kalijuma u krvi, smanjenje telesne mase
Retke	Smanjenje broja belih krvnih zrnaca

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog lečenja pregabalinom kod nekih pacijenata opaženi su simptomi obustave primene leka. Zabeležene su sledeće reakcije: nesаница, glavobolja, mučnina, anksioznost, dijareja, sindrom sličan gripu, konvulzije, nervoza, depresija, bol, hiperhidroza i vrtoglavica, koji upućuju na fizičku zavisnost. Pacijenta o tome treba obavestiti na početku lečenja.

Što se tiče prekida dugotrajnog lečenja pregabalinom, podaci ukazuju da učestalost i težina simptoma obustave primene leka mogu da budu povezani sa dozom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil pregabalina, praćen u dve pedijatrijske studije (studija koja ispituje farmakokinetiku i podnošljivost, n=65; jednogodišnja otvorena studija praćenja bezbednosti, n=54) je bio sličan onom koji je primećen u studijama sa odraslim pacijentima (videti odeljke 4.2, 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Tokom postmarketinškog praćenja, najčešće prijavljene neželjene reakcije kod predoziranja pregabalinom uključuju somnolenciju, stanje konfuzije, agitaciju i nemir. Takođe su prijavljeni i epileptički napadi.

U retkim prilikama, prijavljeni su slučajevi kome.

Terapija

Terapija predoziranja pregabalinom treba da obuhvati opšte suportivne mere i može uključiti hemodijalizu ukoliko je to potrebno (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX16

Aktivna supstanca, pregabalin, je analog gama-amino buterne kiseline [(S)-3-(aminometil)-5-metil heksanoična kiselina].

Mehanizam dejstva

Pregabalin se vezuje za pomoćnu subjedinicu (α_2 - δ protein) voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala u centralnom nervnom sistemu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Neuropatski bol

Efikasnost je pokazana u ispitivanjima kod pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom, postherpetičnom neuralgijom i povredom kičmene moždine. Efikasnost nije ispitivana kod drugih vrsta neuropatskog bola.

Pregabalin je ispitivan u 10 kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima je primenjivan 2 puta dnevno, najviše do 13 nedelja i tri puta dnevno, najviše do 8 nedelja. Sveukupno, profili bezbednosti i efikasnosti za režime doziranja dva puta dnevno i tri puta dnevno su bili slični.

U kliničkim ispitivanjima koja su trajala do 12 nedelja, i za periferni i za centralni neuropatski bol, smanjenje bola zapaženo je u toku prve nedelje i održavalo se tokom čitavog perioda lečenja.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod perifernog neuropatskog bola 35% pacijenata lečenih pregabalinom i 18% pacijenata koji su primali placebo imalo je poboljšanje od 50% na skali procene bola. Za pacijente koji nisu imali somnolenciju, ovo poboljšanje zapaženo je kod 33% pacijenata lečenih pregabalinom i kod 18% pacijenata koji su primali placebo. Za pacijente koji su imali somnolenciju, procenat onih koji su odgovorili na lečenje je bio 48% u grupi koja je primala pregabalin i 16% u grupi koja je primala placebo.

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju za indikaciju centralni neuropatski bol, 22% pacijenata lečenih pregabalinom i 7% pacijenata koji su primali placebo je imalo poboljšanje od 50% na skali procene bola.

Epilepsija

Dodatna terapija

Pregabalin je ispitivan u 3 kontrolisana klinička ispitivanja u trajanju od 12 nedelja, sa režimom doziranja dva puta dnevno ili tri puta dnevno. Sveukupno, profili bezbednosti i efikasnosti za režime doziranja dva puta dnevno i tri puta dnevno su bili slični.

Smanjenje učestalosti konvulzija je zapaženo već od prve nedelje.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena efikasnost i bezbednost pregabalina kao dopunske terapije za lečenje epilepsije kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 12 godina i adolescenata. U studiji koja ispituje farmakokinetiku i podnošljivost kod pacijenata uzrasta od 3 meseca do 16 godina (n=65) neželjeni događaji su bili slični onima koji su primećeni kod odraslih. Rezultati jednogodišnje otvorene studije praćenja bezbednosti kod 54 pedijatrijska pacijenta sa epilepsijom uzrasta od 3 meseca do 16 godina ukazuju da su se neželjeni događaji piroksija i infekcije gornjeg respiratornog trakta češće javljali nego u studijama kod odraslih (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Monoterapija (novodijagnostikovani pacijenti)

Pregabalin je ispitivan u jednom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 nedelja sa režimom doziranja dva puta dnevno. Pregabalin nije postigao neinferiornost u poređenju sa lamotriginom u odnosu na parametar efikasnosti - odsustvo epileptičkog napada u toku 6 meseci. Pregabalin i lamotrigin su pokazali sličan profil bezbednosti i podnošljivosti.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Pregabalin je ispitivan u 6 kontrolisanih ispitivanja, koja su trajala 4-6 nedelja, u jednom ispitivanju kod starijih pacijenata u trajanju od 8 nedelja i jednom dugotrajnom ispitivanju prevencije relapsa sa dvostruko slepom fazom prevencije relapsa, u trajanju od 6 meseci.

Ublažavanje simptoma vezano za generalizovani anksiozni poremećaj, prema skali HAM-A (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) zapaženo je u toku prve nedelje.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (trajanje 4-8 nedelja) 52% pacijenata lečenih pregabalinom i 38% pacijenata koji su primali placebo je na kraju ispitivanja imalo najmanje 50%-tno poboljšanje ukupnog rezultata na HAM-A skali u odnosu na početne vrednosti.

U kontrolisanim ispitivanjima, pojava zamućenog vida prijavljena je češće kod pacijenata lečenih pregabalinom u odnosu na pacijente koji su primali placebo i u većini slučajeva je prolazila nastavljanjem terapije.

U oftalmološkom testiranju u sklopu kontrolisanih kliničkih ispitivanja (uključujući testiranje oštine vida, formalno ispitivanje vidnog polja i pregled očnog dna nakon širenja zenica) bilo je obuhvaćeno preko 3600 pacijenata. Kod ovih pacijenata, smanjenje oštine vida zabeleženo je kod 6,5% pacijenata lečenih pregabalinom i 4,8% pacijenata koji su primali placebo. Promene vidnog polja su zabeležene kod 12,4% pacijenata lečenih pregabalinom i 11,7% pacijenata koji su primali placebo. Promene na očnom dnu primećene su kod 1,7% pacijenata lečenih pregabalinom i 2,1% pacijenata koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pregabalina u stanju ravnoteže je slična kod zdravih dobrovoljaca, pacijenata sa epilepsijom koji primaju antiepileptike i pacijenata sa hroničnim bolom.

Resorpcija

Pregabalin se brzo resorbuje kada se primeni u stanju gladovanja i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi u roku od 1 sat nakon primene jedne ili više doza leka. Procenjuje se da bioraspoloživost pregabalina posle oralne primene iznosi $\geq 90\%$ i ne zavisi od doze. Posle ponovljene primene, stanje ravnoteže postiže se u roku od 24 do 48 sati. Kada se pregabalin uzima sa hranom smanjuje se stepen resorpcije što dovodi do smanjenja C_{max} za oko 25-30% i odlaganje t_{max} na oko 2,5 sata. Primena pregabalina sa hranom, međutim, nema klinički značajan uticaj na stepen resorpcije pregabalina.

Distribucija

U pretkliničkim studijama, pokazano je da pregabalin prolazi krvno-moždanu barijeru kod miševa, pacova i majmuna. Pokazano je da pregabalin prolazi kroz placentu kod pacova i prisutan je u mleku pacova u laktaciji. Kod ljudi, prividni volumen distribucije pregabalina posle oralne primene iznosi oko 0,56 L/kg. Pregabalin se ne vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizam pregabalina kod ljudi je zanemarljiv. Nakon doze pregabalina obeleženog radioaktivnim izotopom, približno 98% radioaktivnosti otkrivene u urinu poticalo je od nepromenjenog pregabalina. Glavni metabolit pregabalina, N-metil derivat pregabalina, nađen je u urinu i predstavlja 0,9% doze. U pretkliničkim studijama, nije bilo znakova racemizacije S-enantiomera u R-enantiomer pregabalina.

Eliminacija

Pregabalin se eliminiše iz sistemske cirkulacije uglavnom putem bubrega u nepromenjenom obliku. Prosečno poluvreme eliminacije pregabalina iznosi 6,3 sata. Klirens plazme i renalni klirens pregabalina su direktno srazmerni klirensu kreatinina (videti odeljak 5.2: Oštećenje funkcije bubrega).

Neophodno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili kod pacijenata na hemodijalizi (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je linearna u preporučenom rasponu dnevnih doza. Interindividualna varijabilnost farmakokinetike pregabalina je mala ($< 20\%$). Iz podataka dobijenih na osnovu primene jednokratne doze može se predvideti farmakokinetika višestrukih doza. Zbog toga, nema potrebe za rutinskim praćenjem koncentracije pregabalina u plazmi.

Pol

Klinička ispitivanja ukazuju da pol nema klinički značajan uticaj na koncentracije pregabalina u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens pregabalina je direktno srazmeran klirensu kreatinina. Dodatno, pregabalin se efikasno uklanja iz plazme pomoću hemodijalize (nakon 4 sata hemodijalize, terapijske koncentracije pregabalina u plazmi smanjuju se za oko 50%). Kako je eliminacija putem bubrega glavni put eliminacije, potrebno je smanjiti dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i dati dopunsku dozu nakon hemodijalize (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene specifične farmakokinetičke studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pošto se pregabalin samo neznatno metaboliše i uglavnom se izlučuje nepromenjen u urinu, ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre može značajno da promeni koncentracije pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pregabalina je procenjavana u studiji koja je ispitivala farmakokinetiku i podnošljivost kod pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom (uzrasne grupe: od 1 do 23 meseca, od 2 do 6 godina, od 7 do 11 godina i od 12 do 16 godina) pri dozama od 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg dnevno.

Uopšteno, nakon oralne primene pregabalina natešte kod pedijatrijskih pacijenata, vreme do postizanja najviše koncentracije u plazmi je bilo slično u svim uzrasnim grupama i nastupilo je 30 minuta do 2 sata nakon primene doze.

Parametri C_{max} i PIK za pregabalin su se linearno povećavali sa povećanjem doze u okviru svake uzrasne grupe. PIK je bio niži za 30% kod pedijatrijskih pacijenata sa telesnom masom manjom od 30 kg zbog povećanog klirensa od 43% prilagođenog telesnoj masi za te pacijente, u poređenju sa pacijentima čija je telesna masa ≥ 30 kg.

Terminalno poluvreme eliminacije pregabalina je u proseku oko 3 do 4 sata kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta do 6 godina i od 4 do 6 sati kod onih uzrasta od 7 godina i starijih.

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da je klirens kreatinina bio značajna kovarijabla klirensa pregabalina nakon oralne primene, telesna masa je bila značajna kovarijabla prividnog volumena distribucije pregabalina nakon oralne primene, a ovi odnosi su bili slični kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata.

Farmakokinetika pregabalina kod pacijenata mlađih od 3 meseca nije ispitivana (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1).

Stariji pacijenti

Sa starenjem se klirens pregabalina smanjuje. Ovo smanjenje klirensa pregabalina primenjenog oralno je u skladu sa smanjenjem klirensa kreatinina povezanim sa starenjem. Smanjenje doze pregabalina može biti neophodno kod pacijenata kod kojih je funkcija bubrega kompromitovana usled starosti (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

Dojilje

Farmakokinetika pregabalina primenjenog u dozi od 150 mg svakih 12 sati (300 mg dnevna doza) je procenjavana kod 10 žena u periodu dojenja, najmanje 12 nedelja nakon porođaja. Dojenje je imalo mali ili nezatan uticaj na farmakokinetiku pregabalina. Pregabalin se izlučivao u majčino mleko u koncentracijama koje su u proseku iznosile 76% koncentracije leka u plazmi majke u stanju ravnoteže. Procenjena doza koja dospeva iz majčinog mleka u organizam odojčeta (uz pretpostavku da je dnevni unos mleka 150 mL/kg/dan) iznosila bi 0,31 mg/kg/dan kada majka prima dozu od 300 mg/dan, odnosno 0,62 mg/kg/dan kada majka prima maksimalnu dozu od 600 mg/dan. Ove procenjene doze iznose približno 7% od ukupne dnevne doze izražene u mg/kg koju majka prima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U konvencionalnim farmakološkim studijama bezbednosti na životinjama, pregabalin se dobro podnosio u klinički značajnim dozama. U studijama toksičnosti ponovljenih doza kod pacova i majmuna primećena su dejstva na CNS, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Često je zapažen i porast učestalosti atrofije retine kod starijih albino pacova posle dugotrajne izloženosti pregabalinu, i to pri izloženosti ≥ 5 puta u odnosu na srednju izloženost kod ljudi pri maksimalnim preporučenim kliničkim dozama.

Pregabalin nije pokazao teratogeno dejstvo kod miševa, pacova ni kunića. Fetalna toksičnost kod pacova i kunića uočena je samo kod izlaganja znatno većim dozama od onih koje se koriste kod ljudi. U studijama prenatalne/postnatalne toksičnosti, pregabalin je izazvao poremećaje u razvoju mladunaca pacova pri izloženosti dozama koje su 2 puta veće od maksimalnih preporučenih terapijskih doza kod ljudi.

Neželjena dejstva na plodnost mužjaka i ženki pacova zapažena su tek pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske izloženosti. Neželjena dejstva na reproduktivne organe mužjaka i parametre sperme su bila reverzibilna i javljala su se tek pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske izloženosti ili su bila povezana sa

spontanim degenerativnim procesima na muškim reproduktivnim organima kod pacova. Zato se smatra da ova dejstva imaju mali ili nikakav klinički značaj.

Na osnovu rezultata niza *in vitro* i *in vivo* testova je pokazano da pregabalin nije genotoksičan.

Sprovedene su dvogodišnje studije karcinogenosti pregabalina na pacovima i miševima. Nije zapažena pojava tumora kod pacova pri izloženosti do 24 puta većoj od srednje izloženosti kod ljudi pri maksimalnim preporučenim kliničkim dozama od 600 mg/dnevno. Kod miševa, nije nađena povećana učestalost tumora pri izloženosti sličnoj kao kod srednje izloženosti kod ljudi, mada je zapažen porast učestalosti hemangiosarkoma pri izloženosti velikim dozama. Stvaranje negenotoksičnih tumora indukovano pregabalinom kod miševa obuhvata promene na trombocitima i sa tim udruženu proliferaciju ćelija endotela. Ovakve promene trombocita nisu prisutne kod pacova, kao ni kod ljudi na osnovu podataka iz kratkotrajne i ograničenih podataka iz dugotrajne kliničke primene. Nema dokaza koji ukazuju na posledični rizik za ljude.

Kod mladih pacova vrste toksičnosti ne razlikuju se kvalitativno od onih zapaženih kod odraslih pacova. Ipak, mladi pacovi su osetljiviji. Pri izlaganju terapijskim dozama, postojali su dokazi o kliničkim znakovima dejstva na CNS u smislu hiperaktivnosti i bruksizma i izvesne promene u rastu (prolazne supresije porasta telesne mase). Zapažena su i dejstva na menstrualni ciklus pri izloženosti 5 puta većoj od terapijske izloženosti kod ljudi. Smanjen odgovor na akustički nadražaj je uočen kod mladih pacova nakon 1-2 nedelje izlaganja dozama koje su >2 puta u odnosu na terapijsku izloženost kod ljudi. Devet nedelja nakon izlaganja, to dejstvo više nije bilo uočljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Elumela, 50 mg, kapsula, tvrda

Sadržaj kapsule: prerađeni skrob (StarCap 1500): kukuruzni skrob, preželatinizirani kukuruzni skrob; manitol; talk.

Sadržaj omotača kapsule:

-Kapa kapsule: želatin; titan-dioksid (E171).

-Telo kapsule: želatin; titan-dioksid (E171).

Boja za štampu: šelak; gvožđe-oksidi, crni (E172); kalijum-hidroksid.

Elumela, 75 mg, kapsula, tvrda

Sadržaj kapsule: prerađeni skrob (StarCap 1500): kukuruzni skrob, preželatinizirani kukuruzni skrob; manitol; talk.

Sadržaj omotača kapsule:

-Kapa kapsule: želatin; gvožđe-oksidi, crveni (E172); titan-dioksid (E171).

-Telo kapsule: želatin; titan-dioksid (E171).

Boja za štampu: šelak; gvožđe-oksidi, crni (E172); kalijum-hidroksid.

Elumela, 150 mg, kapsula, tvrda

Sadržaj kapsule: prerađeni skrob (StarCap 1500): kukuruzni skrob, preželatinizirani kukuruzni skrob; manitol; talk.

Sadržaj omotača kapsule:

-Kapa kapsule: želatin; titan-dioksid (E171).

-Telo kapsule: želatin; titan-dioksid (E171).

Boja za štampu: šelak; gvožđe-oksidi, crni (E172); kalijum-hidroksid.

Elumela, 300 mg, kapsula, tvrda

Sadržaj kapsule: prerađeni škrob (StarCap 1500): kukuruzni škrob, preželatinizirani kukuruzni škrob; manitol; talk.

Sadržaj omotača kapsule:

-Kapa kapsule: želatin; gvožđe-oksidi, crveni (E172); titan-dioksidi (E171).

-Telo kapsule: želatin; titan-dioksidi (E171).

Boja za štampu: šelak; gvožđe-oksidi, crni (E172); kalijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 8 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (50mg): 515-01-04758-15-001

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (75mg): 515-01-04760-15-001

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (150mg): 515-01-04762-15-001

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (300mg): 515-01-04764-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (50mg): 13.02.2017.

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (75mg): 13.02.2017.

Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (150mg): 13.02.2017.
Elumela, kapsule, tvrde, 56 x (300mg): 13.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.