

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Epica[®], 50 mg, kapsule, tvrde

Δ

Epica[®], 75 mg, kapsule, tvrde

Δ

Epica[®], 150 mg, kapsule, tvrde

INN: pregabalin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Epica, 50 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 50 mg pregabalina.

Epica, 75 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg pregabalina.

Epica, 150 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg pregabalina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Epica, 50 mg, kapsule, tvrde

Tvrde želatinske kapsule, veličine 3, belog tela i bele kape, sa oznakom „PGB 50” na telu kapsule i crnom trakom.

Epica, 75 mg, kapsule, tvrde

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

Epica, 150 mg, kapsule, tvrde

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neuropatski bol

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

Epilepsija

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

Generalizovani anksiozni poremećaj (GAP)

Lek Epica je namenjen za terapiju generalizovanog anksioznog poremećaja kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Neuropatski bol

Terapija 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 povećavati 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

Terapija 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 povećavati na 300 mg dnevno posle perioda od nedelju dana. Maksimalna doza od 600 mg dnevno može se postići nakon dodatnih nedelju dana.

Generalizovani anksiozni poremećaj (GAP)

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

Terapija pregabalinom se može započeti dozom od 150 mg dnevno. Zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenata kao i podnošljivosti leka, doza se može povećavati 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.

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).

Oštećenje funkcije bubrega

Pregabalin se eliminiše iz sistemske cirkulacije primarno putem renalne ekskrecije u nepromenjenom obliku. Pošto je klirens pregabalina direktno proporcionalan sa klirensom 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:

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

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

Tabela 1. Prilagođavanje doze pregabalina na osnovu bubrežne funkcije

Klirens kreatinina (CL _{cr}) (mL/min)	Ukupna dnevna doza pregabalina*		Režim doziranja
	Početna doza (mg/dan)	Maksimalna doza (mg/dan)	
≥60	150	600	2 ili 3 puta dnevno
≥30 – <60	75	300	2 ili 3 puta dnevno
≥15 – <30	25-50	150	1 ili 2 puta dnevno
<15	25	75	1 put dnevno
Dopunska doza posle hemodijalize (mg)			
	25	100	1 pojedinačna doza ⁺

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

⁺ Dopunska doza je pojedinačna dodatna doza

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Epica 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 ne mogu dati nikakve preporuke o doziranju.

Starije osobe

Kod starijih pacijenata može biti potrebno smanjenje doze pregabalina usled oslabljene funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Način primene

Lek Epica se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Lek Epica je namenjen samo za oralnu upotrebu.

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 saglasnosti sa trenutnom kliničkom praksom, pojedinim pacijentima sa dijabetesom koji dobijaju u telesnoj masi tokom lečenja pregabalinom, može biti potrebno prilagoditi terapiju hipoglikemijskim lekovima.

Reakcije preosetljivosti

Ima podataka dobijenih iz postmarketinškog praćenja pregabalina o pojavi 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, pospanost, gubitak svesti, konfuzija i mentalni poremećaji

Tokom terapije pregabalinom javljaju se vrtoglavica i pospanost, 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 takođe 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 i prekid terapije pregabalinom pokazao je da je ova neželjena reakcija reverzibilna.

Obustavljanje istovremene primene drugih antiepileptika

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

Simptomi obustave

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog lečenja sa pregabalinom, uočeni su simptomi obustave (engl. *withdrawal symptoms*) kod određenih pacijenata. Sledeći neželjeni događaji su pomenuti: nesanica, glavobolja, mučnina, uznemirenost, dijareja, grip, nervoza, depresija, bol, konvulzije, pojačano znojenje i vrtoglavica, koji ukazuju na postojanje fizičke zavisnosti. Pacijent treba da bude informisan o ovome na početku lečenja.

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

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

Kongestivna srčana insuficijencija

U postmarketinškom praćenju pregabalina bilo je prijava 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 koristiti sa oprezom. Prekid primene pregabalina može dovesti do povlačenja ovih reakcija

Terapija centralnog neuropatskog bola koji je posledica povrede kičmene moždine

Kod terapije centralnog neuropatskog bola, kao posledice povrede kičmene moždine, učestalost neželjenih reakcija uopšte, neželjenih reakcija centralnog nervnog sistema i naročito pospanost je povećana. To se može pripisati aditivnom dejstvu zbog istovremene primene drugih lekova (npr. smazmolitika) koji su potrebni za terapiju ovog stanja. To treba uzeti u obzir kod propisivanja pregabalina kod ovog stanja.

Suicidalne ideje i ponašanje

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

Zbog toga treba da se prati pojava znakova suicidalnih ideja i ponašanja kod pacijenata i da se razmotri primena odgovarajuće terapije. Savetuje se pacijentima (kao i onima koji se o njima brinu) da potraže medicinski savet ukoliko se pojave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja.

Smanjenje funkcije donjeg dela gastrointestinalnog trakta

U toku postmarketinškog izveštavanja 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 osoba).

Pogrešna upotreba, potencijal za zloupotrebu ili zavisnost

Prijavljeni su slučajevi pogrešne upotrebe leka, zloupotrebe i zavisnosti. Pacijente sa podacima o zloupotrebi leka u istoriji bolesti treba sa oprezom pratiti i nadgledati pojavu simptoma pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili zavisnosti pregabalina (prijavljeni su razvoj tolerancije, povećanje doze, kompulzivne potrebe za lekom).

Encefalopatija

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Budući da se pregabalin pretežno izlučuje nepromenjen u urinu, da je metabolizam ovog leka kod ljudi zanemarljiv (<2% doze se otkriva u urinu u obliku metabolita), da ne inhibiše metabolizam lekova *in vitro*, a ne vezuju 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 topirammat nemaju klinički značajan uticaj na klirens pregabalina.

Oralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

Istovremena primena pregabalina sa oralnim kontraceptivima noretisteronom i/ili etinilestradiolom ne menja farmakokinetiku obe supstance u stanju ravnoteže.

Lekovi koji deluju 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. Ima podataka iz postmarketinškog praćenja o pojavi respiratorne insuficijencije i kome kod pacijenata koji su istovremeno uzimali pregabalin i druge depresore centralnog nervnog sistema (CNS). Izgleda da pregabalin ima aditivno dejstvo na oštećenje kognitivnih i grubih motornih funkcija izazvanih oksikodonom.

Interakcije kod starijih

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, žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju.

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.

Lek Epica ne treba primenjivati u trudnoći, osim ukoliko je to neophodno (korist za majku jasno prevazilazi potencijalni rizik za fetus).

Dojenje

Pregabalin se izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.2). Dejstvo pregabalina na novorođenče/odojče nije poznato. Potrebno je doneti odluku 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 ženu.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o uticaju pregabalina na plodnost žena.

U kliničkim ispitivanjima koja su procenjivala uticaj pregabalina na pokretljivost spermatozoida, zdravi muški ispitanici su bili izloženi dozama pregabalina od 600 mg na dan. Nakon 3 meseca terapije, nije uočen uticaj na pokretljivost spermatozoida.

Jedna studija plodnosti na ženkama pacova pokazala je neželjena dejstva na reprodukciju. Studije plodnosti na mužjacima pacova pokazale su 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 Epica može da ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Epica može da izazove vrtoglavicu i pospanost te samim tim može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijentima se savetuje da ne upravljaju vozilima, rukuju složenim mašinama, niti da se bave potencijalno opasnim aktivnostima sve dok se ne utvrdi da li ovaj lek 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, kontrolisanim studijama uz primenu placeba. Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su 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 bile su vrtoglavica i pospanost.

U tabeli 2 u nastavku, navedene su sve neželjene reakcije koje su se javile sa većom učestalošću u odnosu na placebo kod više od jednog pacijenta, klasifikovane prema organskim sistemima i učestalosti: 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). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva navedena su prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

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

Kod terapije centralnog neuropatskog bola, kao posledice povrede kičmene moždine, povećana je učestalost neželjenih reakcija uopšte, neželjenih reakcija na CNS i naročito pospanosti (videti odeljak 4.4).

Dodatne reakcije prijavljene iz postmarketinških izveštaja su uključene u tabeli u nastavku kao *italic*.

Tabela 2. Neželjene reakcije pregabalina

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Često	Nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Povremeno	Neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	<i>Preosetljivost</i>
Retko	<i>Angioedem, alergijska reakcija</i>
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Povećanje apetita
Povremeno	Anoreksija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Euforično raspoloženje, konfuzija, iritabilnost, dezorijentacija, nesanica, smanjen libido
Povremeno	Halucinacije, napad panike, nemir, agitacija, depresija, depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, <i>agresija</i> , promene raspoloženja, depersonalizacija, poteškoće sa izražavanjem, neuobičajeni snovi, povećan libido, anorgazmija, apatija
Retko	Dezinhibicija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Vrtoglavica, pospanost, glavobolja
Često	Ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizartriya, amnezija, oštećenje pamćenja, poremećaj pažnje, parestezija, hipoestezija, sedacija, poremećaj ravnoteže, letargija
Povremeno	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, hiperestezijske, osećaj žarenja, ageuzija, <i>osećaj slabosti</i>
Retko	<i>Konvulzije</i> , parosmija, hipokinezija, disgrafija
Poremećaji oka	
Često	Zamućen vid, diplopija
Povremeno	Gubitak perifernog vida, poremećaji vida, oticanje oka, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suvo oko, pojačano suženje, iritacija oka
Retko	<i>Gubitak vida, keratitis</i> , oscilopsija, izmenjena dubina vidne percepcije, midrijaza, strabizam, vizuelna svetlina
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vertigo
Povremeno	Hiperakuzija
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	Tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stepena, sinusna bradikardija, <i>kongestivna srčana insuficijencija</i>
Retko	<i>Produženje QT intervala</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	Hipotenzija, hipertenzija, naleti vrućine, naleti crvenila, hladnoća ekstremiteta
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	Dispnea, epistaksa, kašalj, nazalna kongestija, rinitis, hrkanje, suvoća

	nosne sluzokože
Retko	<i>Plućni edem</i> , stezanje u grlu,
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Povraćanje, <i>mučnina</i> , konstipacija, <i>dijareja</i> , flatulencija, distenzija abdomena, suva usta
Povremeno	Gastroezofagealna refluksna bolest, pojačano lučenje pljuvačke, hipoestezija oralne sluzokože
Retko	Ascites, pankreatitis, <i>otok jezika</i> , disfagija
Hepatobilijarni poremećaji	
Povremeno	Povećane vrednosti enzima jetre*
Retko	Žutica
Veoma retko	Insuficijencija jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	Papularni osip, urtikarija, pojačano znojenje, <i>pruritus</i>
Retko	<i>Stevens Johnson-ov sindrom</i> , hladan znoj
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u ekstremitetima, cervikalni spazam
Povremeno	Oticanje zglobova, mialgija, trzaji mišića, bol u vratu, ukočenost mišića
Retko	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno	Urinarna inkontinencija, dizurija
Retko	Insuficijencija bubrega, oligurija, <i>retencija urina</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	Eretilna disfunkcija
Povremeno	Seksualna disfunkcija, odložena ejakulacija, dismenoreja, bolovi u dojkama
Retko	Amenoreja, iscedak iz dojki, uvećanje dojki, <i>ginekomastija</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Periferni edem, edem, nepravilan hod, padovi, osećaj pijanstva, neuobičajeni osećaji, zamor
Povremeno	Generalizovani edem, <i>edem lica</i> , stezanje u grudima, bol, pireksija, žeđ, drhtavica, astenija
Ispitivanja	
Često	Povećanje telesne mase
Povremeno	Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povećana koncentracija glukoze u krvi, smanjen broj trombocita, povećane vrednosti kreatinina u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, smanjenje telesne mase
Retko	Smanjenje broja belih krvnih zrnaca

*Povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST).

Nakon prekida kratkotrajne i dugotrajne terapije sa pregabalinom opisani su simptomi obustave primene leka (*withdrawal symptoms*) kod nekih pacijenata. Sledeće reakcije su pomenute: nesаница, glavobolja, mučnina, uznemirenost, dijareja, sindrom sličan gripu, konvulzije, nervoza, depresija, bol, pojačano znojenje i vrtoglavica, koji ukazuju na fizičku zavisnost. Pacijent treba da bude informisan o tome na početku terapije.

U vezi sa prekidom dugotrajnog lečenja sa pregabalinom, podaci ukazuju da su učestalost i težina simptoma obustave leka dozno zavisni.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil pregabalina uočen u četiri pedijatrijske studije kod pacijenata sa parcijalnim konvulzijama, sa ili bez sekundarne generalizacije (12-nedeljna studija efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata uzrasta od 4 do 16 godina, n=295; 14-dnevna studija efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do mladih od 4 godine, n=175; studija farmakokinetike i podnošljivosti, n=65 i jednogodišnje otvoreno praćenje studije bezbednosti, n=54) bio je sličan onom koji je uočen kod studija bezbednosti kod odraslih pacijenata sa epilepsijom. Najčešći neželjeni događaji pregabalina uočeni u 12-nedeljnoj studiji su bili somnolencija, pireksija, infekcija gornjeg respiratornog trakta, povećan apetit, povećanje telesne mase i nazofaringitis. Najčešći neželjeni događaji pregabalina uočeni u 14-nedeljnoj studiji su bili somnolencija, infekcija gornjeg respiratornog trakta i pireksija (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

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

U retkim slučajevima, prijavljeni su slučajevi kome.

Terapija predoziranja pregabalinom treba da obuhvati opšte suportivne mere i može da uključi 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 (GABA) [(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 modela neuropatskog bola.

Pregabalin je ispitivan u 10 kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima je primenjivan 2 puta dnevno, najviše do 13 nedelja ili tri puta dnevno, najviše do 8 nedelja. Sveukupno, profili bezbednosti i efikasnosti za režime doziranja dva puta ili tri puta dnevno bili su 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 za periferni neuropatski bol 35% pacijenata lečenih pregabalinom i 18% pacijenata na placebo imalo je poboljšanje od 50% na skali procene bola. Za pacijente koji nisu osetili pospanost, ovo poboljšanje zapaženo je kod 33% pacijenata lečenih pregabalinom i kod 18% pacijenata na placebo. Za pacijente koji su osetili pospanost, procenat onih koji su odgovorili na terapiju je bio 48% u grupi koja je primala pregabalin i 16% u grupi koja je primala placebo.

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je ispitivalo 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, u kojima je ukupna dnevna doza leka bila podeljena u dve ili tri dnevne doze. Sveukupno, profili bezbednosti i efikasnosti za režime doziranja dva puta ili tri puta dnevno bili su slični.

Smanjenje učestalosti konvulzija zapaženo je od prve nedelje.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost pregabalina kao dodatne terapije za epilepsiju kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 12 godina i adolescenata nisu ustanovljene. Neželjeni događaji zapaženi u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti koje je uključivalo pacijente uzrasta od 3 meseca do 16 godina (n=65) sa parcijalnim napadima bili su slični onima zapaženim kod odraslih. Rezultati dvanaestonedeljnog placebo kontrolisanog ispitivanja koje je sprovedeno sa 295 pedijatrijskih pacijena uzrasta od 4 do 16 godina i četrnaestonedeljnog placebo kontrolisanom ispitivanju koje je sprovedeno sa 175 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 meseca do mlađih od 4 godine radi procene efikasnosti i bezbednosti pregabalina kao dodatne terapije za lečenje parcijalnih napada i jednogodišnjeg otvorenog ispitivanja bezbednosti sa 54 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 3 meseca do 16 godina sa epilepsijom ukazuju da su neželjeni događaji pireksija i infekcije gornjih disajnih puteva zabeleženi češće nego u ispitivanjima sa odraslim pacijentima sa epilepsijom (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

U dvanaestonedeljnog placebo kontrolisanom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 4 do 16 godina) su primali pregabalin u dozi od 2,5 mg/kg na dan (maksimalno 150 mg na dan), pregabalin 10 mg/kg na dan (maksimalno 600 mg na dan) ili placebo. Najmanje 50%-tno smanjenje parcijalnih napada od početka ispitivanja je zabeleženo kod 40,6% ispitanika lečenih pregabalinom u dozi od 10 mg/kg na dan (p=0,0068 naspram placebo), 29,1% ispitanika lečenih pregabalinom u dozi od 2,5 mg/kg na dan (p=0,2600 naspram placebo) i 22,6% onih koji su primali placebo.

U četrnaestodnevnom placebo kontrolisanom ispitivanju, pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 1 meseca do mlađih od 4 godine) su primali pregabalin u dozi od 7 mg/kg na dan, pregabalin u dozi od 14 mg/kg na dan ili placebo. Medijana učestalosti napada tokom 24 sata na početku ispitivanja i pri poslednjoj poseti je iznosila 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 i 2,9 i 2,3 za placebo. Primena pregabalina u dozi od 14 mg/kg na dan značajno je smanjila logaritamski

transformisanu učestalost parcijalnih napada u odnosu na placebo ($p=0,0223$); primena pregabalina u dozi od 7 mg/kg na dan nije dovela do poboljšanja u poređenju sa placebom.

Monoterapija (novodijagnostikovani pacijenti)

Pregabalin je ispitan u jednom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 nedelja, sa režimom doziranja dva puta na dan. Pregabalin nije pokazao neinferiornost u odnosu na lamotrigin u odnosu na parametar efikasnosti: postizanje šestomesečnog perioda bez napada. Pregabalin i lamotrigin su pokazali sličan profil bezbednosti i podnošljivosti.

Generalizovani anksiozni poremećaj

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

Ublažavanje simptoma GAP-a prema skali HAM-A (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*) 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 imalo poboljšanje za najmanje 50% prema HAM-A ukupnom skorom od početka lečenja do kraja terapije.

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 kontrolisanim oftalmološkim kliničkim ispitivanjima (uključujući testiranje oštine vida, vidnog polja i pregled dilatiranog očnog dna) bilo je obuhvaćeno preko 3600 pacijenata. Kod ovih pacijenata, smanjenje oštine vida zabeleženo je kod 6,5% pacijenata lečenih pregabalinom i kod 4,8% pacijenata koji su primali placebo. Promene vidnog polja zabeležene su kod 12,4% pacijenata lečenih pregabalinom i kod 11,7% pacijenata koji su primali placebo. Promene na očnom dnu primećene su kod 1,7% pacijenata lečenih pregabalinom i kod 2,1% pacijenata koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pregabalina u stanju ravnoteže slična je kod zdravih dobrovoljaca, kod pacijenata sa epilepsijom koji primaju antiepileptike i kod 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. sata, posle primene jedne ili više doza leka. Bioraspoloživost pregabalina posle oralne primene je jednaka ili veća od 90% i ne zavisi od primenjene 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 rezultuje u smanjenju C_{max} za oko 25-30% i odlaže t_{max} za oko 2,5 sati. 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. Pregabalin prolazi kroz placentu kod pacova, a takođe je prisutan i u mleku pacova u laktaciji. Volumen distribucije pregabalina posle oralne primene iznosi oko 0,56 L/kg kod ljudi. Pregabalin se ne vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizam pregabalina kod ljudi je zanemarljiv. Posle 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% primenjene doze. U pretkliničkim studijama nije bilo dokaza o racemizaciji S-enantiomera u R-enantiomer pregabalina.

Eliminacija

Pregabalin se eliminiše iz sistemske cirkulacije uglavnom putem bubrega u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije iznosi 6,3 sati. Klirens u plazmi i bubrežni klirens pregabalina su u direktnoj srazmeri sa klirensom kreatinina (videti odeljak 5.2 Oštećenje funkcije bubrega).

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je linearna u okviru opsega preporučenih dnevnih doza. Interindividualna varijabilnost farmakokinetike pregabalina je mala (<20%). Iz podataka dobijenih na osnovu primene jednokratne doze može se predvideti farmakokinetika višestrukih doza. Dakle, nema potrebe za rutinskim praćenjem koncentracija 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. Osim toga, pregabalin se efikasno uklanja iz plazme pomoću hemodijalize (nakon 4 sata hemodijalize, terapijske koncentracije pregabalina u plazmi smanjuju se za oko 50%). Zbog toga što je eliminacija putem bubrega glavni put eliminacije, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je smanjiti dozu i dopuniti dozu odmah nakon hemodijalize, ukoliko je to neophodno (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoje specifične farmakokinetičke studije sprovedene kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pošto se pregabalin samo neznatno metabolize i pretežno se izlučuje nepromenjen u urin, ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre može značajno da promeni koncentracije pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pregabalina procenjena je 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 rasponu doza od 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg/dan u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti primene.

Nakon oralne primene pregabalina kod pedijatrijskih pacijenata natešte, vreme do maksimalne koncentracije u plazmi bilo je generalno slično u svim uzrasnim grupama, a nastupilo je 0,5 do 2 sata nakon primene doze.

Parametri C_{max} i PIK pregabalina povećavali su se linearno sa povećanjem doze unutar svake uzrasne grupe. PIK je bio manji za 30% kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase manje od 30 kg zbog povećanog klirensa prilagođenog telesnoj masi od 43% za te pacijente u odnosu na pacijente sa telesnom masom ≥ 30 kg.

Terminalno poluvreme eliminacije pregabalina bilo je u proseku 3 do 4 sata kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta do 6 godina, a 4 do 6 sati kod pacijenata uzrasta 7 godina i starijih.

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

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

Starije osobe

Sa starenjem se klirens pregabalina smanjuje. Ovo smanjenje klirensa pregabalina primenjenog oralno podudara se sa smanjenjem klirensa kreatinina do koga dolazi sa starenjem. Smanjenje doza pregabalina može biti neophodno kod starijih pacijenata kod kojih je bubrežna funkcija kompromitovana usled starosti (videti odeljak 4.2, Tabela 1).

Majke koje doje

Farmakokinetika pregabalina u dozi od 150 mg svakih 12 sati (dnevna doza od 300 mg) ispitana je kod 10 žena u periodu dojenja najmanje 12 nedelja nakon porođaja. Dojenje je imalo mali do neznatan uticaj na farmakokinetiku pregabalina. Pregabalin se izlučivao u majčino mleko u srednjim koncentracijama stanja dinamičke ravnoteže koje su iznosile oko 76% onih u majčinoj plazmi. Procenjena doza koju bi odojče dobijalo iz mleka (uzimajući u obzir srednju konzumaciju mleka 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 procenjene doze iznose oko 7% ukupne dnevne majčine doze na osnovu mg/kg.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U konvencionalnim studijama bezbednosti na životinjama, pregabalin se dobro podnosio u klinički relevantnim dozama. U studijama toksičnosti ponavljanih doza kod pacova i majmuna uočeni su efekti na CNS, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Često je zapažen i porast učestalosti atrofije retine kod starih 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 ili kunića. Fetalna toksičnost kod pacova i kunića desila se 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 dozama koje su 2 puta veće od maksimalne preporučene izloženosti kod ljudi.

Neželjena dejstva na plodnost mužjaka i ženki pacova zapažena su tek pri dozama koje značajno prevazilaze terapijsku izloženost. Neželjena dejstva na reproduktivne organe mužjaka i parametre sperme bila su reverzibilna i javljala su se tek pri dozama koje značajno prevazilaze terapijsku izloženost ili su bila povezana sa spontananim 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 pokazano je da pregabalin nije genotoksičan.

Karcinogeni potencijal pregabalina ispitivan je u dvogodišnjim studijama sprovedenim 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. Ni u kratkotrajnim ni u ograničenim dugotrajnim studijama ovakve promene trombocita nisu prisutne kod pacova, kao ni kod ljudi. 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 klinički dokazi promena u CNS-u u smislu hiperaktivnosti i izvesnih promena u rastu (prolazne supresije porasta telesne mase). Zapaženi su i efekti na menstrualni ciklus pri dozama koje su 5 puta veće od terapijskih doza kod ljudi. Smanjen odgovor na akustički nadražaj uočen je 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

Epica, 50 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj (punjenje) kapsule:

Manitol
Prerađeni skrob, preželatinizovani kukuruzni skrob (StarCap 1500®)
Talk

Omotač kapsule:

Telo kapsule:
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Voda, prečišćena
Kapa kapsule:
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Voda, prečišćena

Boja za štampu:

Šelak
Etanol, bezvodni
Izopropil alkohol
Butil alkohol
Propilenglikol
Rastvor amonijaka
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Kalijum-hidroksid
Voda, prečišćena.

Epica, 75 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj (punjenje) kapsule:

Manitol
Prerađeni skrob, preželatinizovani kukuruzni skrob (StarCap 1500®)
Talk

Omotač kapsule:

Telo kapsule:
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Voda, prečišćena
Kapa kapsule:
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Želatin
Voda, prečišćena

Boja za štampu:

Šelak
Etanol, bezvodni
Izopropil alkohol
Butil alkohol
Propilenglikol
Rastvor amonijaka
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Kalijum-hidroksid
Voda, prečišćena.

Epica, 150 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj (punjenje) kapsule:

Manitol

Prerađeni skrob, preželatinizovan i kukuruzni skrob (StarCap 1500®)

Talk

Omotač kapsule:

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Voda, prečišćena

Kapa kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Voda, prečišćena

Boja za štampu:

Šelak

Etanol, bezvodni

Izopropil alkohol

Butil alkohol

Propilenglikol

Rastvor amonijaka

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Kalijum-hidroksid

Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 (dve) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Epica, 50 mg, kapsule, tvrde: čuvati na temperaturi do 25 °C.

Epica, 75 mg, kapsule, tvrde: čuvati na temperaturi do 30 °C.

Epica, 150 mg, kapsule, tvrde: čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Epica, kapsule, tvrde, 90 x (50 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/aluminijumski blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 90 (9 x 10) kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

Epica, kapsule, tvrde, 60 x (75 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/aluminijumski blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 60 (6 x 10) kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

Epica, kapsule, tvrde, 60 x (150 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/aluminijumski blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 60 (6 x 10) 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)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Epica, kapsule, tvrde, 90 x (50 mg): 515-01-04662-18-001

Epica, kapsule, tvrde, 60 x (75 mg): 515-01-04663-18-001

Epica, kapsule, tvrde, 60 x (150 mg): 515-01-04664-18-002

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

Datum prve dozvole: 13.05.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2019.