

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pregabio 75 mg capsule
Pregabio 150 mg capsule
Pregabio 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pregabalină 75 mg, 150 mg, sau 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule 75 mg: corpul capsulei de culoare galben-brun, capul capsulei de culoare galben-brun. Pe capul capsulei este imprimat P75 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulă de dimensiune nr.4.

Capsule 150 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare brun-gălbui. Pe capul capsulei este imprimat P150 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulă de dimensiune nr. 2.

Capsule 300 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare brun închis. Pe capul capsulei este imprimat P300 cu cerneală de culoare albă. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulă de dimensiune nr. 0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere neuropată

Pregabio este indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

Epilepsie

Pregabio este indicat ca tratament adjuvant la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabio este indicată pentru tratamentul tulburării anxioase generalizate (TAG) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize.

Durereneuropată

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

Epilepsie

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. Pe baza răspunsului individual și pe tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după o săptămână. Doza maximă de 600 mg pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.

Tulburare anxioasă generalizată

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi, administrată în 2 sau 3 prize. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată regulat. Tratamentul cu pregabalină trebuie inițiat cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 1 săptămână. După încă 1 săptămână, doza poate fi crescută la 450 mg pe zi. După încă o săptămână se poate ajunge la doza maximă de 600 mg pe zi.

Întreruperea tratamentului cu pregabalină

În conformitate cu practica clinică actuală, dacă tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut treptat, timp de minim o săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Pregabalina se elimină din circulația sistemică în primul rând prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Deoarece clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2), reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei (CL_{Cr}), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarelor formule:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{vârstă (ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{\text{creatinină serică } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ pentru femei})$$

Pregabalina se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalină trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinei pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL _{Cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalină*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥30 - <60	75	300	BID sau TID
≥15 - <30	25 – 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			

	25	100	Doza unică+
--	----	-----	-------------

TID = divizată în trei

prize BID = divizată în două prize

* Doza totală de pregabalină (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Pregabio la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți (între 12 și 17 ani) nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 dar nu se poate face nici o recomandare privind la dozele..

Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalină din cauza scăderii funcției renale (vezi pacienți cu insuficiență renală).

Mod de administrare

Pregabio poate fi administrat cu sau fără alimente. Pregabio este numai pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu diabet zaharat

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalină pot necesita ajustarea dozelor medicamentelor hipoglicemice.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusive cazuri de angioedem. Dacă apar simptome de angioedem de exemplu, edem facial, perioral sau al căilor aeriene superioare, tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt imediat.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

RACS, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate rar în asociere cu tratamentul cu pregabalină. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate și monitorizați îndeaproape pentru acestea. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pregabalina trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Amețeală, somnolență, pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală

Tratamentul cu pregabalină s-a asociat cu amețeală și somnolență, care pot crește incidența leziunilor accidentale (căderi) la populația vârstnică. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, au existat, de asemenea, raportări de pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie avertizați să fie prudenți până când se obișnuiesc cu posibilele reacții adverse ale medicamentului.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți care au primit pregabalină decât la pacienții care au primit placebo a fost raportată vedere încețoșată care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice care au inclus teste oftalmologice, incidența reducerii acuității vizuale și a modificărilor de câmp vizual a fost mai mare la pacienții tratați cu pregabalină decât la pacienții tratați cu placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții care au primit placebo (vezi pct. 5.1).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost de asemenea raportate reacții adverse vizuale, inclusiv pierderea vederii, încețoșarea vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalină poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, iar întreruperea tratamentului cu pregabalină, în câteva cazuri, a demonstrat reversibilitatea acestei reacții adverse.

Întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente antiepileptice

Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalină, și care să susțină monoterapia cu pregabalină.

Insuficiență cardiacă congestivă

După punerea pe piață, au existat raportări de insuficiență cardiacă congestivă la anumiți pacienți cărora li s-a administrat pregabalină. Aceste reacții au fost de cele mai multe ori raportate la pacienți în vârstă cu funcție cardiovasculară compromisă și cărora li s-a administrat pregabalină pentru durerea neuropată.

Pregabalina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Reacția adversă poate să dispară la întreruperea tratamentului cu pregabalină.

Tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central și în special a somnolenței a fost crescută. Aceasta poate fi atribuită unui efect aditiv apărut din cauza medicamentelor concomitente (de exemplu antispastice) necesare în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalină pentru tratamentul acestei patologii.

Depresie respiratorie

Au fost raportate depresii respiratorii severe în legătură cu utilizarea pregabalinei. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boli respiratorii sau neurologice, insuficiență renală, utilizarea concomitentă a deprimantelor a SNC și vârstnici pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta această reacție adversă severă. La acești pacienți pot fi necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.2).

Ideație suicidală și comportament suicidal

Ideație suicidală și comportament suicidal au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în câteva indicații. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidală și comportament suicidal. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut. În experiența de după punerea pe piață la pacienții tratați cu pregabalină au fost observate cazuri de ideație și comportament suicidal (vezi pct. 4.8). Un studiu epidemiologic, care a utilizat un design de

studiu auto-controlat (comparând perioadele de tratament cu perioadele fără tratament la o persoană), a prezentat dovezi ale unui risc crescut de apariție a comportamentului suicidar și deces prin suicid la pacienții tratați cu pregabalină.

Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie să fie îndrumați să ceară sfatul medicului pentru identificarea primelor semne ale apariției ideății suicidare sau comportamentului suicidar. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de ideatie și comportament suicidar și trebuie luat în considerare un tratament adecvat. În caz de ideatie și comportament suicidar, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu pregabalină.

Scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior (de exemplu, obstrucția intestinală, ileus paralic, constipație) atunci când pregabalina a fost administrată concomitent cu medicamente care pot induce constipația, cum sunt analgezicele opioide. Pot fi luate în considerare măsuri de prevenire a constipației (în mod special la femei și pacienți vârstnici), atunci când pregabalina și opioidele sunt folosite în combinație.

Utilizare concomitentă cu opioide

Se recomandă precauție atunci când se prescrie pregabalin concomitent cu opioide din cauza riscului de depresie a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control al consumatorilor de opioide, acei pacienți care au luat pregabalin concomitent cu un opioid au prezentat un risc crescut de deces legat de opioide comparativ cu utilizarea opioidelor în monoterapie (odds ratio ajustat [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19 - 2,36]). Acest risc crescut a fost observat la doze mici de pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) și a existat o tendință pentru un risc mai mare la doze mari de pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95 % CI 1,24 - 5,06]).

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Pregabalina poate provoca dependență medicamentoasă, care poate apărea la doze terapeutice. Au fost raportate cazuri de utilizare incorectă și abuz. Pacienții cu antecedente de abuz de substanțe pot prezenta un risc mai mare de utilizare incorectă, abuz și dependență de pregabalină, iar pregabalina trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți. Înainte de a prescrie pregabalină, riscul de utilizare incorectă, abuz sau dependență al pacientului trebuie evaluat cu atenție.

Pacienții tratați cu pregabalină trebuie monitorizați pentru simptome de utilizare incorectă, abuz sau dependență de pregabalină, precum apariția toleranței, creșterea dozelor și comportament de căutare de droguri.

Simptome de sevraj

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, au fost observate simptome de sevraj. Au fost raportate următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli. Apariția simptomelor de sevraj după întreruperea tratamentului cu pregabalin poate indica dependența de medicamente (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre acest lucru la începutul tratamentului. Dacă tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să se facă treptat pe o perioadă de minimum 1 săptămână, independent de indicație (vezi pct. 4.2).

În timpul utilizării pregabalinei sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu pregabalină pot apărea convulsii, inclusiv status epilepticus și convulsii grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului pe termen lung cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de sevraj pot fi legate de doză.

Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie, cele mai multe fiind la pacienți cu afecțiuni subiacente care pot determina apariția encefalopatiei.

Femei cu potențial fertil/Contracepție

Utilizarea pregabalinei în primul trimestru de sarcină poate provoca malformații congenitale majore la copilul nenăscut. Pregabalina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece pregabalina se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, suferă o metabolizare neglijabilă la om (<2% din doza regăsită în urină sub formă de metaboliți), *in vitro* nu este inhibată metabolizarea medicamentului, precum și din cauza faptului că nu se leagă de proteinele plasmatică, interacțiunile farmacocinetice sunt improbabile.

Studii in vivo și studii farmacocinetice populaționale

În acest sens, în studiile *in vivo* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între pregabalina și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxycodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că antidiabeticile orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ului pregabalinei.

Contraceptive orale noretisteron și/sau etinilestradiol

Administrarea concomitentă a pregabalinei cu contraceptivele orale noretisteron și/sau etinilestradiol nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a niciuneia dintre substanțe.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Pregabalina poate amplifica efectele etanolului și lorazepamului. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, există raportări de insuficiență respiratorie, comă și decese la pacienții tratați cu pregabalina și opioide și / sau alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central. Pregabalina pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere determinate de către oxycodonă.

Interacțiuni la pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacodinamice specifice. Studii de interacțiune s-au realizat numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). S-a demonstrat că pregabalina traversează bariera placentară la șobolani (vezi pct. 5.2). Pregabalina poate traversa bariera placentară la om.

Malformații congenitale majore

Datele dintr-un studiu observațional efectuat în țările nordice pe mai mult de 2700 de sarcini expuse

la pregabalina în primul trimestru au demonstrat o prevalență mai mare a malformațiilor congenitale majore (MCM) în rândul populației pediatrice (născuți vii sau morți) expuse la pregabalina, comparativ cu populația neexpusă (5,9% vs. 4,1%).

Riscul de MCM în rândul populației pediatrice expuse la pregabalina în primul trimestru a fost ușor mai mare în comparație cu populația neexpusă (raportul de prevalență ajustat și intervalul de încredere de 95%: 1,14 (0,96-1,35)) și în comparație cu populația expusă la lamotrigina (1,29 (1,01-1,65)) sau la duloxetina (1,39 (1,07-1,82)).

Analizele privind malformațiile specifice au elucidat riscuri mai mari pentru malformații ale sistemului nervos, ochiului, fântelor orofaciale, malformații urinare și malformații genitale, dar numărul a fost redus și estimările imprecise.

Pregabalina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar (dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Pregabalina este eliminată în laptele matern. (vezi pct. 5.2). Efectul pregabalinei asupra nou-născutului/copilului mic nu este cunoscut. În funcție de evaluarea raportului beneficiul tratamentului matern / beneficiul alăptării nou-născutului, trebuie luată decizia întreruperii alăptării sau a tratamentului mamei.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele pregabalinei asupra fertilității la femei.

Într-un studiu clinic de evaluare a efectului pregabalinei asupra motilității spermatozoidelor, subiecți sănătoși de sex masculin au fost expuși la pregabalina în doză de 600 mg/zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoidelor.

Un studiu de fertilitate la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra reproducerii. Studiile de fertilitate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra reproducerii și dezvoltării. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pregabio poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pregabio poate determina amețeli și somnolență și, de aceea, poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje complexe sau să nu se implice în alte activități potențial periculoase, decât dacă se cunoaște în ce mod medicamentul afectează aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8900 pacienți cu expunere la pregabalina, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb controlate cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețea și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată. În toate studiile controlate, frecvența întreruperii administrării din cauza reacțiilor adverse a fost de 12% pentru pacienții cărora li s-a administrat pregabalina și de 5% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalina au fost amețea și somnolența.

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât cu placebo și

la mai mult de un pacient sunt prezentate pe clase și frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]. În cadrul aceleiași categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate pot fi asociate și cu bolile preexistente și/sau cu medicamentele administrate concomitent.

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul SNC și în special a somnolenței a fost crescută (vezi pct. 4.4).

În lista de mai jos, cu caractere italice, sunt incluse reacții adverse adiționale raportate după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe Reacții adverse la medicament

Infecții și infestări

Frecvente	Rinofaringită
-----------	---------------

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente	Neutropenie
---------------------	-------------

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente	<i>Hipersensibilitate</i>
Rare	<i>Angioedem, reacții alergice</i>

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente	Apetit crescut
Mai puțin frecvente	Anorexie, hipoglicemie

Tulburări psihice

Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie, libido scăzut
Mai puțin frecvente	Halucinații, atac de panică, neliniște, agitație, depresie, comportament depresiv, stare de exaltare, <i>agresivitate</i> , labilitate emoțională, depersonalizare, găsirea cu dificultate a cuvintelor, vise anormale, libido crescut, anorgasmie, apatie
Rare	Dezinhibiție, comportament suicidar, ideeație suicidară.
Cu frecvență necunoscută	Dependență medicamentoasă

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente	Amețeli, somnolență, cefalee
Frecvente	Ataxie, tulburări de coordonare, tremor, dizartrie, amnezie, tulburări de atenție, parestezii, hipoestezii, sedare, tulburări de echilibru, letargie
Mai puțin frecvente	Sincopă, stupor, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețeli ortostatice (posturale), tremor intențional, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, ageuzie, <i>stare generală de rău</i>

Rare Convulsii, parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism.

Tulburări oculare

Frecvente: Vedere încețoșată, diplopie

Mai puțin frecvente Pierderea vederii periferice, tulburări vizuale, tumefiere oculară, afectarea câmpului visual, reducerea acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară

Rare Pierderea vederii, keratită, oscilopsie, alterarea profundă a percepției vizuale, midriază, strabism, percepție vizuală strălucitoare

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente Vertij

Mai puțin frecvente Hiperacuzie

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, *insuficiență cardiacă congestivă*

Rare Prelungirea intervalului QT, tahicardie sinusală, aritmie sinusală

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, congestie facială, extremități reci

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, uscăciune nazală

Rare Edem pulmonar, încordare la nivelul gâtului

Cu frecvență necunoscută Depresie respiratorie

Tulburări gastrointestinale

Frecvente Vărsături, *greață*, constipație, *diaree*, flatulență, distensie abdominală, xerostomie

Mai puțin frecvente Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală

Rare Ascită, pancreatită, *umflarea limbii*, disfagie

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, *prurit*

Rare Necroliză epidermică toxică, *Sindrom Stevens Johnson*, transpirații reci

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente Creșterea valorilor enzimilor hepatice *

Rare Icter

Foarte rare Insuficiență hepatică, hepatită

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente Crampe musculare, artralгии, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical

Mai puțin frecvente Tumefieri articulare, mialгии, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară

Rare Rabdomioliză

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, dureri la nivelul sânului
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărirea de volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente	Edeme periferice, edeme, mers anormal, căzături, senzație de ebrietate, stare de rău, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Edem generalizat, <i>edem facial</i> , senzație de apăsare în piept, durere, pirexie, sete, frisoane, astenie

Investigații diagnostice

Frecvente	Creștere a greutății corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinfosfokinazei, creștere a valorilor glicemiei, scădere a numărului de trombocite, creștere a creatininemiei, scădere a potasemiei, scădere a greutății corporale
Rare	Scădere a numărului de leucocite

* Creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST).

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, s-au observat simptome de întrerupere. S-au raportat următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli. Aceste simptome pot indica la o dependență medicamentoasă. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat despre acestea.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță a pregabalinei, observat în cinci studii la copii și adolescenți la pacienți cu convulsii parțiale sau fără generalizare secundară (un studiu cu privire la siguranță și eficacitate, cu durată de 12 săptămâni, la pacienți cu vârsta de la 4 până la 16 ani, n=295; un studiu de 14 zile privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta de la 1 lună până la mai mici de 4 ani, n=175; un studiu de farmacocinetică și tolerabilitate, n=65; și două studii deschise de un an pentru studii de siguranță, n = 54 și n = 431), a fost similar cu cel observat în studiile efectuate la adulți, la pacienți cu epilepsie.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durată de 12 săptămâni la tratamentul cu pregabalină au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate și nazofaringită. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul de 14 zile de tratament cu pregabalină au fost somnolență, infecții ale tractului respirator superior și pirexie (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta

permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, cel mai frecvent raportate reacții adverse observate în cazul supradozajului cu pregabalina au inclus somnolență, stare confuzională, agitație și stare de neliniște. Au fost raportate și convulsii.

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Tratament

Tratamentul supradozajului cu pregabalina trebuie să includă măsuri generale de susținere și, dacă este necesar, poate include hemodializă (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX16.

Substanța activă, pregabalina, este un analog al acidului gama-aminobutiric (acidul (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoic).

Mecanism de acțiune

Pregabalina se leagă de o subunitate auxiliară ($\alpha 2$ - δ proteina) a canalelor de calciu voltaj-dependente din sistemul nervos central.

Eficacitatea și siguranța clinică

Durerea neuropată

În studii, eficacitatea pregabalinei s-a demonstrat asupra neuropatiei diabetice, nevralgiei post-herpetice și leziunilor măduvei spinării. Nu s-a studiat eficacitatea pe alte modele de durere neuropată.

S-au efectuat 10 studii clinice controlate pe o perioadă mai mare de 13 săptămâni cu un regim de administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu un regim de administrare de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru regimurile de administrare BID și TID au fost similare.

În studiile clinice desfășurate pe o perioadă de până la 12 săptămâni pentru durerea neuropată periferică și cea centrală s-a observat o reducere a durerii încă din prima săptămână, care s-a menținut pe toată durata tratamentului.

În studiile clinice controlate privind durerea neuropată periferică, la 35% dintre pacienții tratați cu pregabalina și 18% dintre pacienții tratați cu placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii. Pentru pacienții care nu au dezvoltat somnolență, o asemenea îmbunătățire s-a observat la 33% dintre pacienții tratați cu pregabalina și la 18% dintre pacienții tratați cu placebo. Pentru pacienții care au dezvoltat somnolență frecvența răspunsului a fost de 48% pentru pregabalina și de 16% pentru placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu

pregabalină și 7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii.

Epilepsie

Tratament adjuvant

S-au efectuat 3 studii clinice controlate, desfășurate pe o durată de 12 săptămâni, fie cu două doze pe zi (BID) fie cu trei doze pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru regimurile de administrare BID și TID au fost similare.

Reducerea frecvenței convulsiilor s-a observat încă din prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pregabalinei ca tratament adjuvant al epilepsiei la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți nu au fost stabilite. Evenimentele adverse observate în cadrul unui studiu de farmacocinetică și tolerabilitate, care a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani (n=65) cu convulsii cu debut parțial, au fost similare cu cele observate la adulți.

Rezultatele unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, realizat la 295 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani și ale unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, realizat la 175 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 4 ani, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pregabalinei ca terapie adăugată pentru tratamentul convulsiilor cu debut parțial și două studii deschise de siguranță de 1 an la 54 și 431 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani, cu epilepsie, au indicat faptul că evenimentele adverse febră și infecții ale căilor respiratorii superioare au fost observate mai frecvent decât în studiile efectuate la adulți cu epilepsie (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

În studiul cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, au fost incluși copii și adolescenți (vârsta între 4 și 16 ani) la care a fost administrat pregabalină 2,5 mg/kg și zi (maxim 150 mg/zi), pregabalină 10 mg/kg și zi (maxim 600 mg/zi), sau placebo.

Procentul subiecților la care s-a obținut o reducere de cel puțin 50% a ratei convulsiilor cu debut parțial față de momentul inițial a fost de 40,6% din grupul subiecților tratați cu pregabalină 10 mg/kg și zi ($p=0.0068$ comparativ cu placebo), 29,1% dintre pacienții tratați cu pregabalină 2,5 mg/kg și zi ($p=0.2600$ comparativ cu placebo) și 22,6% din cei la care s-a administrat placebo.

În studiul controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, au fost incluși pacienți copii (vârsta între 1 lună și mai puțin de 4 ani) la care a fost administrat pregabalină 7 mg/kg/zi, pregabalină 14 mg/kg/zi sau placebo. Frecvențele medii de 24 ore ale convulsiilor la momentul inițial și la vizita finală au fost de 4,7 și 3,8 pentru pregabalină 7 mg/kg/zi, 5,4 și 1,4 pentru pregabalină 14 mg/kg/zi și, respectiv, 2,9 și 2,3 pentru placebo.

Pregabalină 14 mg/kg/zi a redus semnificativ frecvența transformată logaritmic a convulsiilor comparativ cu placebo ($p=0,0223$); pregabalină 7 mg/kg/zi nu a demonstrat ameliorări față de placebo.

Într-un studiu placebo controlat de 12 săptămâni la subiecți cu convulsii tonico-clonice generalizate primare (PGTC), 219 subiecți (cu vârsta cuprinsă între 5 și 65 de ani, dintre care 66 aveau vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani) le-a fost administrat pregabalină 5 mg / kg / zi (maxim 300 mg / zi), 10 mg / kg / zi (maxim 600 mg / zi) sau placebo ca terapie adjuvantă. Procentul subiecților cu o reducere de cel puțin 50% a ratei convulsiilor PGTC a fost de 41,3%, 38,9% și 41,7% pentru pregabalină 5 mg / kg / zi, pregabalină 10 mg / kg / zi și, respectiv, placebo.

Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

Pregabalina a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de 56 de săptămâni cu un regim de administrare de două ori pe zi (BID). Pregabalina nu a demonstrat non-inferioritate comparativ cu lamotrigina din punct de vedere al criteriului final de evaluare constând în 6 luni lipsite de convulsii. Pregabalina și lamotrigina au fost similare din punct de vedere al siguranței și

au fost la fel de bine tolerate.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalina s-a investigat în 6 studii clinice controlate cu durată de 4-6 săptămâni, un studiu la vârstnici cu durată de 8 săptămâni și un studiu pentru prevenirea recăderii pe termen lung, cu o fază dublu-orb cu durată de 6 luni de prevenire a recăderii.

Ameliorarea simptomelor din TAG, așa cum este reflectată de scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A), s-a observat din prima săptămână.

În studiile clinice controlate (cu durată de 4-8 săptămâni) la 52% dintre pacienții tratați cu pregabalina și 38% dintre pacienții cărora li s-a administrat cu placebo s-a înregistrat o ameliorare cu cel puțin 50% a scorului HAM-A total între stadiul inițial și cel final al studiului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți care au utilizat pregabalina decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo a fost raportată vedere încețoșată care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice controlate testarea oftalmologică (incluzând testarea acuității vizuale, testarea formală a câmpului vizual și examinarea fundoscopică prin dilatarea pupilei) a fost realizată la peste 3600 pacienți. La acești pacienți, acuitatea vizuală a fost redusă la 6,5% din pacienții care au utilizat pregabalina și 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările de câmp vizual au fost detectate la 12,4% din pacienții tratați cu pregabalina și 11,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții care au utilizat pregabalina și 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Starea de echilibru farmacocinetic pentru pregabalina este similară la voluntarii sănătoși, pacienții cu epilepsie care utilizează medicație antiepileptică și pacienții cu durere cronică.

Absorbție

Pregabalina se absoarbe rapid atunci când se administrează pe nemâncate, cu atingerea concentrației plasmatice maxime într-o oră după administrarea atât a unei doze unice, cât și a dozelor multiple. Biodisponibilitatea orală a pregabalinei este estimată la $\geq 90\%$ și este independentă de doză. După administrări repetate, starea de echilibru este atinsă în 24 până la 48 ore. Viteza de absorbție a pregabalinei este scăzută atunci când se administrează concomitent cu alimentele, rezultând scăderea C_{max} cu aproximativ 25-30% și întârzierea t_{max} cu aproximativ 2,5 ore. Totuși, administrarea pregabalinei odată cu alimentele nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra gradului de absorbție al pregabalinei.

Distribuție

În studiile preclinice, s-a demonstrat că pregabalina traversează bariera hematoencefalică la șoarece, șobolan și maimuță. S-a demonstrat că pregabalina traversează placenta la șoarece și este prezent în laptele femelelor de șobolan. La om, volumul aparent de distribuție al pregabalinei după administrarea orală este de aproximativ 0,56 l/kg. Pregabalina nu se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

La om, pregabalina suferă o metabolizare neglijabilă. După o doză de pregabalina marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regasită în urină a fost sub formă de pregabalina netransformată. Derivatul N-metilat al pregabalinei, principalul metabolit al pregabalinei descoperit în urină, reprezintă 0,9% din doză. Studiile preclinice nu au relevat niciun indiciu al racemizării enantiomerului S al pregabalinei la enantiomer R.

Eliminare

Pregabalina se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pregabalinei este de 6,3 ore. Clearance-ul plasmatic al pregabalinei și clearance-ul renal sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2 Insuficiență renală).

La pacienții cu afectarea funcției renale sau hemodializați este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica pregabalinei este lineară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalina este mică (<20%). Farmacocinetica dozelor multiple este predictibilă din datele pentru doza unică. Totuși, în practică, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de pregabalina.

Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinei.

Insuficiență renală

Clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. În plus, pregabalina se elimină eficient din plasmă prin hemodializă (după 4 ore de hemodializă concentrațiile plasmatice ale pregabalinei sunt reduse cu aproximativ 50%). Deoarece eliminarea renală este calea majoră de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor, iar după efectuarea sesiunilor de hemodializă sunt necesare doze suplimentare (vezi pct. 4.2 Tabel 1).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece pregabalina nu suferă o metabolizare semnificativă la om și se excretă în urină predominant sub formă de medicament netransformat, se poate afirma că insuficiența hepatică nu afectează semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinei.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de farmacocinetică și tolerabilitate, farmacocinetica pregabalinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de vârstă: 1 până la 23 de luni, 2 până la 6 ani, 7 până la 11 ani și 12 până la 16 ani) la doze de 2,5 mg/kg și zi, 5 mg/kg și zi, 10 mg/kg și zi și 15 mg/kg și zi.

După administrarea orală a pregabalinei ei la pacienții copii și adolescenți, în condiții de repaus alimentar, în general, timpul necesar pentru a atinge concentrația plasmatică maximă a fost asemănător la întreaga grupă de vârstă și a avut loc la 0,5 ore până la 2 ore după administrare.

Parametrii C_{max} și ASC ai pregabalinei au crescut într-o manieră liniară cu creșterea dozei în cadrul fiecărei grupe de vârstă. Valoarea ASC a fost mai mică cu 30% la copiii și adolescenții cu greutatea sub 30 kg, din cauza creșterii cu 43% a clearance-ului ajustat în funcție de greutatea corporală la acești pacienți, comparativ cu pacienții cu greutatea ≥30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pregabalinei a fost, în medie, de aproximativ 3 ore până la 4 ore la copiii cu vârsta până la 6 ani și de 4 ore până la 6 ore la copii și adolescenții cu vârsta de 7 ani și peste.

Analiza farmacocineticii în cadrul populației a arătat că clearance-ul creatininei a fost o variabilă

secundară semnificativă a clearance-ului pregabalinei administrată oral, greutatea corporală a fost o variabilă secundară semnificativă a volumului aparent de distribuție a pregabalinei ei și aceste relații au fost similare la copii, adolescenți și la pacienții adulți.

Farmacocinetica pregabalinei ei nu a fost studiată la pacienții cu vârsta sub 3 luni (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Persoane vârstnice (cu vârsta peste 65 ani)

Clearance-ul pregabalinei tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere a clearance-ului oral al pregabalinei este paralel cu scăderea clearance-ului creatininei asociat cu înaintarea în vârstă. Reducerea dozelor de pregabalina poate fi necesară la pacienți cu funcție renală compromisă din cauza vârstei (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Alăptare

Farmacocinetica pregabalinei 150 mg administrată la interval de 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la un număr de 10 femei care alăptau, la interval de cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea a avut puțină sau nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei. Pregabalina a fost eliminată în laptele matern la concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 76% din cele din plasma maternă. Doza estimată primită de sugari din lapte (presupunând un consum mediu de lapte matern de 150 ml/kg greutate corporală pe zi) de la mame care au utilizat pregabalina în doză de 300 mg /zi sau doza maximă de 600 mg / zi, ar fi de 0,31, respectiv 0,62 mg/kg greutate corporală pe zi. Aceste doze estimate reprezintă aproximativ 7% din doza maternă zilnică totală calculată în mg/kg greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică la animale, pregabalinei a fost bine tolerat la doze relevante clinic. În studii privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și maimuță s-au observat efecte asupra SNC incluzând hipoactivitate, hiperactivitate și ataxie. Creșterea incidenței atrofiei retiniene observate frecvent la șobolanul vârstnic albinos s-a observat după expunerea îndelungată la pregabalina, de ≥ 5 ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalina nu este teratogenă la șoarece, șobolan sau iepure. Toxicitatea fetală la șobolan și iepure a apărut doar la expuneri cu mult peste expunerea la om. În studii privind toxicitatea prenatală/postnatală, pregabalina induce toxicitate asupra dezvoltării embrionilor de șobolan la expuneri > 2 ori față de expunerea maximă recomandată la om.

Reacțiile adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele au fost observate numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice. Reacțiile adverse asupra organelor de reproducere masculine și parametrilor spermei au fost reversibile și au apărut numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice sau au fost asociate cu procese degenerative spontane la nivelul organelor reproducătoare masculine la șobolan. Prin urmare aceste efecte au fost considerate cu relevanță clinică scăzută sau lipsite de relevanță clinică.

Bateriile de teste *in vitro* și *in vivo* au arătat că pregabalina nu este genotoxică.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalina, cu durată de 2 ani. La șobolan, nu s-a observat apariția de tumori, la expuneri mai mari de 24 ori față de expunerea medie umană la doza clinică maximă recomandată, de 600 mg/zi. La șoarece, nu s-a observat creșterea incidenței tumorale la expuneri similare cu expunerea medie la om, dar s-a observat o creștere a incidenței hemangiosarcomului la expuneri mai mari. Mecanismul non-genotoxic al formațiunilor tumorale induse de pregabalina la șoarece implică modificări trombocitare și

proliferare celulară endotelială asociată. Aceste modificări trombocitare nu au fost prezente la șobolan sau la om, fapt bazat pe datele clinice pe termen scurt și pe termen lung limitat. Nu există dovezi care să sugereze un risc asociat la om.

La puii de șobolan, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la șobolanii adulți. Totuși, puii de șobolan sunt mult mai sensibili. La expuneri terapeutice, au existat dovezi privind semnele clinice din partea SNC de hiperactivitate și bruxism și câteva modificări ale procesului de creștere (întreruperea tranzitorie a creșterii în greutate). Efecte asupra ciclului de împerechere s-au observat la expuneri de 5 ori expunerea terapeutică la om.

La puii de șobolan s-a observat reducerea răspunsului acustic neașteptat, la 1-2 săptămâni după expunerea > de 2 ori expunerea terapeutică la om. La nouă săptămâni după expunere, acest efect nu s-a mai observat.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb

pregelatinizat

Talc

Învelișul capsulei

Capsulă 75 mg

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid galben de fier (E172)

Cerneală neagră (shellac, oxid negru de fier (E172), propilenglicol).

Capsulă 150 mg

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Cerneală neagră (shellac, oxid negru de fier (E172), propilenglicol).

Capsulă 300 mg

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Oxid negru de fier (E172)

Cerneală albă (shellac, propilenglicol, hidroxid de potasiu, dioxid de titan (E171))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.3 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.4 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere (PVC/PVDC/Al), conținând 14, 28, 30, 56, 60, 84 sau 90 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.5 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

7 DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo

mesto Slovenia

8 NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27187

27188

27189

9 DATA AUTORIZĂRII

07.10.2021

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>