

SAŽETAK OPISA KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- △ GABINA 75 mg kapsula, tvrda
- △ GABINA 150 mg kapsula, tvrda
- △ GABINA 300 mg kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjelovit popis pomoćnih tvari dijeluidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

GABINA 75 mg:

Gabina 75 mg su neprozirne tvrde želatinske kapsule s crno otisnutom oznakom PGB i 75 na bijelom tijelu i bez oznaka na narandžastoj kapici (švedska narandžasta)

GABINA 150 mg:

Gabina 150 mg su bijele tvrde želatinske kapsule s crno otisnutom oznakom PGB i 150 na bijelom tijelu i bez oznaka na kapici

GABINA 300 mg:

Gabina 300 mg su bijele tvrde želatinske kapsule s crno otisnutom oznakom PGB i 300 na bijelom tijelu i bez oznaka na narandžastoj kapici (švedska narandžasta)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neuropatska bol

GABINA je indicirana za liječenje perifernog i centralnog neuropatskog bola kod odraslih osoba.

Epilepsija

GABINA je indicirana kao dodatna terapija kod odraslih osoba s parcijalnim napadima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj

GABINA je indicirana za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) kod odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Neuropatski bol

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o reakciji i podnošljivosti lijeka kod datog bolesnika, doza se nakon perioda od 3 do 7 dana može povećati na 300 mg na dan te, po potrebi, nakon dodatnih 7 dana na maksimalnu dozu od 600 mg na dan.

Epilepsija

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o reakciji i podnošljivosti lijeka kod datog bolesnika, doza se nakon 1 sedmice može povećati na 300 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih sedam dana.

Generalizirani anksiozni poremećaj

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

Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan. Ovisno o reakciji i podnošljivosti lijeka kod datog bolesnika, doza se nakon 1 sedmice može povećati na 300 mg na dan. Nakon sljedećih sedam dana, doza se može povećati na 450 mg na dan. Maksimalna doza od 600 mg na dan može se postići nakon dodatnih sedam dana.

Prekid primjene pregabalina

U skladu s postojećom kliničkom praksom, ako se liječenje pregabalinom mora prekinuti, preporučuje se postepeno ukidanje tokom najmanje 1 sedmice, bez obzira na indikaciju (vidi odjeljke 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Pregabalin se iz cirkulatornog sistema primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Pošto je klirens pregabalina direktno proporcionalan klirensu kreatinina (vidi dio 5.2), kod svakog pojedinačnog pacijenta s oslabljenom funkcijom bubrega doza se mora prilagoditi prema njegovom klirensu kreatinina (CL_{cr}), kako je navedeno u Tabeli 1, pomoću sljedeće formule:

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

Pregabalin se iz plazme efikasno uklanja hemodijalizom (50% lijeka tokom 4 sata). Dnevnu dozu pregabalina za pacijente na hemodijalizi treba prilagoditi na osnovu bubrežne funkcije. Uz dnevnu dozu je potrebno primijeniti dopunsku dozu pregabalina odmah nakon svakog četverosatnog postupka hemodijalize (vidi Tabelu 1).

Creatinine clearance (CL _{cr}) (ml/min)	Total pregabalin daily dose *		Dose regimen
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	
≥ 60	150	600	BID or TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID or TID
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	Once Daily or BID
< 15	25	75	Once Daily
Supplementary dosage following haemodialysis (mg)			
	25	100	Single dose [†]

TID = podijeljeno u tri doze

BID = podijeljeno u dvije doze

* Ukupnu dnevnu dozu (mg/dan) je potrebno podijeliti prema navedenom režimu doziranja kako bi se odredila količina miligrama po jednoj dozi

+ Dopunska doza je jedna dodatna doza

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre (vidi dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka GABINA kod djece mlađe od 12 godina i adolescenata (12-17 godina) nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe (iznad 65 godina)

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

Način primjene

Lijek GABINA se može uzimati s hranom ili bez nje.

GABINA je namijenjena samo za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti prilikom upotrebe

Bolesnici sa šećernom bolešću

U skladu s postojećom kliničkom praksom, nekim bolesnicima s dijabetesom koji dobivaju na težini tokom liječenja pregabalinom može biti potrebno prilagoditi terapiju antidijabeticima.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su hipersenzitivne reakcije, uključujući slučajeve angioedema. Primjenu pregabalina treba odmah prekinuti ako nastupe simptomi angioedema, kao što su oticanje lica, područja oko usta ili gornjih disajnih puteva.

Omaglica, pospanost, gubitak svijesti, konfuzija i slabljenje mentalnih sposobnosti

Liječenje pregabalinom povezuje se s pojavom omaglice i pospanosti, što može povećati broj slučajnih povreda (padova) kod starijih bolesnika. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i gubitak

svijesti, konfuzija i slabljenje mentalnih sposobnosti. Stoga bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima lijeka.

Učinci povezani s vidom

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

Nuspojave povezane s vidom prijavljene su i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući gubitak vida, zamagljen vid ili druge promjene oštine vida, od kojih su mnoge bile prolazne. Prekid primjene pregabalina može dovesti do povlačenja ili poboljšanja tih simptoma.

Zatajivanje bubrega

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

Ukidanje istodobno primijenjivanih antiepileptika

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

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom kod nekih bolesnika su uočeni simptomi povlačenja. Zabilježeni su sljedeći događaji: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom sličan gripi, nervoza, depresija, bol, konvulzije, hiperhidroza i omaglica što ukazuje na fizičku ovisnost. Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja.

Tokom primjene ili kratko nakon prekida primjene pregabalina mogu se javiti konvulzije, uključujući *status epilepticus* i *grand mal* konvulzije.

Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci navode na zaključke da je incidencija i težina simptoma povlačenja u možda u vezi s veličinom doze.

Kongestivno zatajenje srca

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

Liječenje centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine

U liječenju centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine zabilježena je povećana incidencija nuspojave općenito te nuspojave centralnog nervnog sistema, a posebno somnolencije. To bi se moglo pripisati aditivnom učinku istovremeno primijenjenih lijekova potrebnih za liječenje tog stanja (npr. spazmolitika). To se mora imati u vidu prilikom prepisivanja pregabalina u spomenutom stanju.

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom ukazala je i na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i za pregabalin.

Stoga, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjenu odgovarajuće terapije. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Oslabljena funkcija donjeg dijela gastrointestinalnog trakta

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji povezani s oslabljenom funkcijom donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. opstrukcija crijeva, paralitički ileus, konstipacija) kada se pregabalin primjenjivao istovremeno s lijekovima koji mogu izazvati konstipaciju, kao što su opijatni analgetici. Kada se pregabalin primjenjuje u kombinaciji s opioidima, mogu se razmotriti mjere za sprečavanje konstipacije (posebno kod žena i starijih bolesnika).

Istodobna primjena s opioidima

Nužan je oprez kod propisivanja pregabalina istodobno s opioidima zbog rizika od depresije centralnog nervnog sistema (vidjeti dio 4.5). U ispitivanju slučajeva i kontrola (engl. case-control study) u korisnika opioida, bolesnici koji su uzimali pregabalin istodobno s opioidom bili su izloženi povećanom riziku od smrti povezane s opioidom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali samo opioid (prilagođen omjer izgleda 1,68 [95% CI; 1,19 - 2,36]). Taj povećani rizik je zapažen kod niskih doza pregabalina (≤ 300 mg, prilagođen omjer izgleda 1.52 [95% CI, 1.04 - 2.22]) te je postojao trend većeg rizika kod viših doza pregabalina (> 300 mg, prilagođen omjer izgleda 2.51 [95% CI 1.24 - 5.06]).

Pogrešna primjena, potencijal za zloupotrebu ili ovisnost

Prijavljivani su i slučajevi pogrešne upotrebe, zloupotrebe lijeka i ovisnosti o lijeku. Potreban je oprez prilikom primjene lijeka kod bolesnika s anamnezom zloupotrebe sredstava ovisnosti te takve bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili ovisnosti o pregabalinu. (prijavljene su slučajevi razvijanja tolerancije, eskaliranja doze i traženja lijeka).

Encefalopatija

Prijavljene su slučajevi encefalopatije, uglavnom kod bolesnika s postojećim stanjima koja mogu izazvati encefalopatiju.

Rijetko su zabilježene teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) povezane s liječenjem pregabalinom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pomno pratiti imaju li kožne reakcije. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti liječenje pregabalinom i razmisliti o zamjenskom liječenju (ako je prikladno).

Nepodnošenje laktoze

GABINA sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imajući u vidu da se pregabalin pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, da je kod čovjeka podložan zanemarivom metabolizmu ($<2\%$ doze pronađene se u mokraći u obliku metabolita), da ne inhibira metabolizam lijekova *in vitro* i ne veže se za proteine u plazmi, nije vjerovatno da će izazivati farmakokinetičke interakcije ili stupati u njih.

Ispitivanja in vivo i analiza populacijske farmakokinetike

U skladu s tim, u ispitivanjima *in vivo* nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između pregabalina i fenitoina, karbamazepina, valproične kiseline, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oksikodona ili etanola. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da oralni antidiabetici, diuretici, inzulin, fenobarbital, tiagabin i topirammat nemaju klinički značajnog efekta na klirens pregabalina.

Oralni kontraceptivi, noretisteron i/ili etinilestradiol

Istovremena primjena pregabalina s oralnim kontraceptivima noretisteronom i/ili etinilestradiolom ne utiče na farmakokinetiku ni jednog od tih lijekova u stanju dinamičke ravnoteže.

Lijekovi koji utiču na CNS

Pregabalin može pojačati učinke etanola i lorazepamima. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjena višestrukih peroralnih doza pregabalina istovremeno s oksikodonom, lorazepamom ili etanolom nije izazvala klinički važne učinke na disanje. Nakon stavljanja lijeka u promet, kod bolesnika koji su uzimali pregabalin i druge depresore CNS-a prijavljeni su zatajenje disanja i koma. Čini se da pregabalin dodatno doprinosi oštećenju kognitivne i grube motoričke funkcije uzrokovane oksikodonom.

Interakcije kod starijih osoba

Nisu provedena specifična ispitivanja farmakodinamičkih interakcija kod starijih dobrovoljaca. Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Pošto potencijalni rizik za ljude nije poznat, žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pregabalina kod trudnica.

Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

GABINA se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako to nije neophodno (ako korist liječenja za majku jasno nadmašuje mogući rizik za plod).

Dojenje

Pregabalin se izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.2). Učinak pregabalina na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje pregabalinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima pregabalina na plodnost žena.

U kliničkom ispitivanju u kojem se procjenjivao učinak pregabalina na pokretljivost spermatozoida, zdravi muški ispitanici su bili izloženi pregabalinu u dozi od 600 mg na dan. Nakon 3 mjeseca liječenja nije bilo uticaja na pokretljivost spermatozoida.

Istraživanje plodnosti na ženama štakora pokazalo je štetno djelovanje na reprodukciju. Istraživanja plodnosti na mužjacima štakora pokazala su štetna djelovanja na reprodukciju i razvoj. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (vidi dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim utjecajem na psihofizičke sposobnosti, pažnja prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama

GABINA može malo ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. GABINA može izazvati omaglicu i somnolenciju te tako uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Bolesnicima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim mašinama i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi da li ovaj lijek utiče na sposobnost obavljanja takvih aktivnosti.

4.8 Neželjeni efekti

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

U sljedećoj tabeli su navedene sve nuspojave koje su se javile s većom incidencijom u odnosu na placebo i kod više od jednog bolesnika, popisane prema organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja: (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $\leq 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjeni efekti su prikazani u padajućem nizu prema težini.

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

Kod liječenja centralnog neuropatskog bola uzrokovanog povredom kičmene moždine zabilježena je povećana incidencija nuspojava općenito te nuspojava CNS-a, a posebno somnolencije (vidi dio 4.4).

Dotadne nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet u tabeli ispod su navedene kosim slovima.

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis

Poremećaji krvi i limfatičkog sistema

Manje često. neutropenija

Poremećaj imunološkog sistema

Manje često: preosjetljivost

Rijetko: *angioedem, alergijska reakcija*

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: pojačan apetit

Manje često: anoreksija, hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji

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

Manje često: halucinacije, napad panike, nemir, agitiranost, depresija, depresivno raspoloženje, povišeno raspoloženje, *agresivnost*, promjene raspoloženja, depersonalizacija, teškoće u pronalaženju riječi, neuobičajeni snovi, pojačan libido, anorgazmija, apatija

Rijetko: dezinhibicija

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: omaglica, somnolencija, glavobolja

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

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

Rijetko: *konvulzije*, parosmija, hipokinezija, disgrafija

Poremećaji oka

Često: zamagljen vid, diplopija

Manje često: gubitak perifernog vida, poremećaj vida, oticanje oka, suženje vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suho oko, pojačano suženje, iritacija oka
Rijetko: *gubitak vida, keratitis, oscilopsija, promjena percepcije dubine, midrijaza, strabizam, osjećaj svjetline pri gledanju*

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

Manje često: hiperakuzija

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stepena, sinusna bradikardija, *kongestivno zatajenje srca*

Rijetko: *produžavanje QT-a, sinusna tahikardija, sinusna aritmija*

Vaskularni poremećaji

Manje često: hipotenzija, hipertenzija, navale vrućine, crvenilo, hladnoća perifernih dijelova tijela

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

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

Rijetko: *edem pluća, stezanje u grlu*

Poremećaji probavnog sistema

Često: povraćanje, *mučnina*, konstipacija, *proljev*, nadutost, distenzija abdomena, suhoća usta

Manje često: gastroezofagealni refluks, hipersekrecija sline, oralna hipoestezija

Rijetko: *ascites, pankreatitis, otečen jezik, disfagija*

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih enzima*

Rijetko: žutica

Vrlo rijetko: zatajenje jetre, hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: papularni osip, urtikarija, hiperhidroza, *svrbež*

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: grčevi u mišićima, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, cervikalni spazam

Manje često: oticanje zglobova, mijalgija, trzanje mišića, bol u vratu, ukočenost mišića

Rijetko: *rabdomioliza*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Manje često: inkontinencija mokraće, dizurija

Rijetko: zatajivanje bubrega, oligurija, *retencija mokraće*

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Često: erektilna disfunkcija

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

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: periferni edem, edem, neuobičajen hod, padanje, osjećaj pijanosti, neuobičajen osjećaj, umor

Manje često: generalizirani edem, *edem lica*, stezanje u prsima, bol, pireksija, žeđ, zimica, astenija

Pretrage

Često: porast tjelesne težine

Manje često: povećanje kreatin-fosfokinaze u krvi,

povećanje glukoze u krvi, smanjenje broja trombocita, povećanje kreatinina u krvi, snižene vrijednosti kalijuma u krvi, smanjenje tjelesne težine
Rijetko: smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca

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

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja pregabalinom kod nekih bolesnika su uočeni simptomi povlačenja. Zabilježene su sljedeće reakcije: nesanica, glavobolja, mučnina, anksioznost, proljev, sindrom nalik gripi, konvulzije, nervoza, depresija, bol, hiperhidroza i omaglica što ukazuje na fizičku ovisnost. Bolesnika o tome treba obavijestiti na početku liječenja.

Što se tiče prekida dugotrajnog liječenja pregabalinom, podaci navode na zaključak da incidencija i težina simptoma povlačenja može biti povezana s dozom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil pregabalina zabilježen u pet pedijatrijskih ispitivanja u bolesnika s parcijalnim napadima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje (12-sedmično ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika u dobi od 4 do 16 godina, n=295, 14-dnevno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, n=175, ispitivanje farmakokinetike i podnošljivosti, n=65 i dva jednogodišnja otvorena ispitivanja praćenja sigurnosti, n=54 i n=431) bio je sličan onome zapaženom u ispitivanjima u odraslih bolesnika s epilepsijom. Najčešći štetni događaji zabilježeni u 12-sedmičnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, pireksija, infekcija gornjih disajnih puteva, povećani apetit, povećanje tjelesne težine i nazofaringitis. Najčešći štetni događaji opaženi u 14-dnevnom ispitivanju liječenja pregabalinom bili su somnolencija, infekcija gornjih disajnih puteva i pireksija (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Nakon stavljanja lijeka u promet najčešće prijavljene nuspojave kod predoziranja pregabalinom uključuju somnolenciju, stanje konfuzije, agitiranost i nemir. Prijavljeni su također i napadi. U rijetkim situacijama su prijavljeni slučajevi kome.

Liječenje predoziranja pregabalinom mora obuhvatiti opće mjere podrške, a po potrebi može uključivati i hemodijalizu (vidi dio 4.2, Tabela 1).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: antiepileptici, ostali antiepileptici;
ATC oznaka: N03AX16

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

Mehanizam djelovanja

Pregabalin se veže na pomoćnu podjedinicu ($\alpha 2$ - δ protein) na električni napon osjetljivih kalcijumovih kanala u centralnom nervnom sistemu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neuropatska bol

Učinkovitost je dokazana u ispitivanjima u dijabetičkoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgiji i povredama kičmene moždine. Nije ispitivana učinkovitost u drugim modelima neuropatskog bola.

Pregabalin je ispitan u 10 kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju do 13 sedmica s režimom doziranja dva puta na dan (BID), odnosno do 8 sedmica s režimom doziranja tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i učinkovitosti za BID i TID režim doziranja općenito su bili podjednaki.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 sedmica je i kod perifernog i kod centralnog neuropatskog bola smanjenje bola uočeno u prvoj sedmici liječenja i održalo se tokom cijelog trajanja liječenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u perifernom neuropatskom bolu je kod 35 % bolesnika liječenih pregabalinom i 18 % bolesnika koji su primali placebo zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene bola. Među bolesnicima kod kojih se nije javila somnolencija, takvo poboljšanje je zabilježeno kod 33 % bolesnika liječenih pregabalinom te 18 % bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima kod kojih se javila somnolencija, udio onih koji su reagovali na liječenje iznosio je 48 % u grupi koja je primala pregabalin te 16 % u grupi koja je primala placebo.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju liječenja centralnog neuropatskog bola je kod 22 % bolesnika liječenih pregabalinom i 7 % bolesnika koji su primali placebo uočeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene bola.

Epilepsija

Dodatna terapija

Pregabalin je ispitan u 3 kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od 12 sedmica, s režimom doziranja dva puta na dan (BID) ili tri puta na dan (TID). Profili sigurnosti i učinkovitosti za BID i TID režim doziranja općenito su bili podjednaki.

Smanjenje učestalosti napada uočeno je u prvoj sedmici liječenja.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost pregabalina kao dodatne terapije za epilepsiju u pedijatrijskih bolesnika mladih od 12 godina i adolescenata nisu ustanovljene. Štetni događaji zapaženi u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti koje je uključivalo bolesnike u dobi od 3 mjeseca do 16 godina starosti (n=65) s parcijalnim napadima bili su slični onima zapaženima u odraslih. Rezultati 12-sedmičnog placebo kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 295 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 16 godina i 14-dnevnog placebo kontroliranog ispitivanja koje je provedeno u 175 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine radi procjene djelotvornosti i sigurnosti pregabalina kao dodatne terapije za

liječenje parcijalnih napada i dva jednogodišnja otvorena ispitivanja sigurnosti u 54 i 431 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina starosti s epilepsijom ukazuju da su štetni događaji pireksija i infekcija gornjih disajnih putova zabilježeni češće nego u ispitivanjima u odraslih bolesnika s epilepsijom (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). U 12-sedmičnom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su bolesnici (u dobi od 4 do 16 godina) dobivali pregabalin u dozi od 2,5 mg/kg na dan (maksimalno 150 mg na dan), pregabalin 10 mg/kg na dan (maksimalno 600 mg na dan) ili placebo. Najmanje 50%-tno smanjenje parcijalnih napada od početka ispitivanja imalo je 40,6% ispitanika liječenih pregabalinom u dozi od 10 mg/kg na dan ($p=0,0068$ naspram placeba), 29,1% ispitanika liječenih pregabalinom u dozi od 2,5 mg/kg na dan ($p=0,2600$ naspram placeba) i 22,6% onih koji su primali placebo. U 14-dnevnom placebom kontroliranom ispitivanju pedijatrijski su bolesnici (u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine) dobivali pregabalin u dozi od 7 mg/kg na dan, pregabalin u dozi od 14 mg/kg na dan ili placebo. Medijan učestalosti napada tokom 24 sata na početku ispitivanja i pri zadnjem posjetu iznosio je 4,7 i 3,8 za pregabalin u dozi od 7 mg/kg na dan, 5,4 i 1,4 za pregabalin u dozi od 14 mg/kg na dan te 2,9 i 2,3 za placebo. Primjena pregabalina u dozi od 14 mg/kg na dan značajno je smanjila logaritamski transformiranu učestalost parcijalnih napada u odnosu na placebo ($p=0,0223$); primjena pregabalina u dozi od 7 mg/kg na dan nije dovela do poboljšanja u usporedbi s placebom.

Monoterapija (novodijagnosticirani bolesnici)

Pregabalin je ispitan u jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 56 sedmica, s režimom doziranja dva puta na dan (BID). Pregabalin nije pokazao neinferiornost u odnosu na lamotrigin s obzirom na mjeru ishoda: postizanje 6-mjesečnog perioda bez napada. Sigurnost i podnošljivost pregabalina i lamotrigina su bile podjednake.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Pregabalin je ispitan u 6 kontroliranih ispitivanja u trajanju od 4-6 sedmica, u 8-sedmičnom ispitivanju kod starijih osoba te u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa s dvostruko slijepom fazom prevencije relapsa u trajanju od 6 mjeseci.

Ublažavanje simptoma GAP-a prema Hamiltonovoj skali ocjena za anksioznost (HAM-A) uočeno je u prvoj sedmici liječenja.

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

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

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika pregabalina u stanju dinamičke ravnoteže slična je kod zdravih dobrovoljaca, bolesnika s epilepsijom koji uzimaju antiepileptike i bolesnika s hroničnim bolom.

Apsorpcija:

Pregabalin se brzo apsorbira kad se primijeni natašte, a vršne koncentracije u plazmi postižu se 1 sat nakon primjene jedne ili više doza. Procjenjuje se da bioraspodivnost peroralno primijenjenog pregabalina iznosi \approx 90 % i ne ovisi o dozi. Nakon ponovljene primjene, stanje dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati. Brzina apsorpcije pregabalina smanjuje se kada se lijek primjenjuje s hranom, što dovodi do smanjenja C_{max} za približno 25-30 %, dok je t_{max} odgođen na približno 2,5 sata. Međutim, primjena pregabalina s hranom nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije pregabalina.

Distribucija:

U nekliničkim istraživanjima se pokazalo da pregabalin prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod miševa, štakora i majmuna. Pregabalin prolazi kroz placentu kod štakora i prisutan je u mlijeku štakorica u laktaciji. Prividni volumen raspodjele pregabalina nakon peroralne primjene kod ljudi iznosi približno 0,56 l/kg. Pregabalin se ne veže za proteine u plazmi.

Biotransformacija:

Metabolizam pregabalina kod ljudi je zanemariv. Nakon primjene doze radioaktivno označenog pregabalina, oko 98 % radioaktivnosti ustanovljene u mokraći bio je nepromijenjen pregabalin. N metilirani derivat pregabalina, glavni metabolit pregabalina ustanovljen u mokraći, činio je 0,9 % doze. U pretkliničkim istraživanjima nije bilo znakova racemizacije S-enantiomera pregabalina u R-enantiomer.

Eliminacija:

Pregabalin se iz cirkulacije sistema primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega. Prosječno poluvrijeme eliminacije pregabalina je 6,3 sati. Klirens pregabalina iz plazme i bubrežni klirens direktno su proporcionalni klirensu kreatinina (vidi dio 5.2, Oštećenje bubrega). Potrebno je prilagoditi dozu kod bolesnika čija je bubrežna funkcija smanjena ili se liječe hemodijalizom (vidi dio 4.2, Tabela 1).

Linearnost/nelinearnost:

Farmakokinetika pregabalina je linearna u preporučenom rasponu dnevnih doza. Razlike u farmakokinetici pregabalina od osobe do osobe su male (< 20 %). Farmakokinetika višestrukih doza može se predvidjeti iz podataka o farmakokinetici jedne doze. Stoga nije potrebno rutinski kontrolirati koncentracije pregabalina u plazmi.

Pol

Klinička ispitivanja pokazuju da pol nema klinički značajnog uticaja na koncentracije pregabalina u plazmi.

Oštećenje bubrega

Klirens pregabalina direktno je proporcionalan klirensu kreatinina. Pored toga, pregabalin se iz plazme efikasno uklanja hemodijalizom (nakon četverosatne hemodijalize koncentracije pregabalina u plazmi smanjuju se za približno 50 %). Pošto je eliminacija putem bubrega glavni put eliminacije, bolesnicima s oštećenjem bubrega potrebno je smanjiti dozu te dati dopunsku dozu nakon hemodijalize (vidi dio 4.2, Tabela 1).

Oštećenje jetre

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Pošto metabolizam pregabalina nije značajan te se pretežno izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, nije vjerovatno da će oštećenje funkcije jetre značajno promijeniti koncentracije pregabalina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pregabalina procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika s epilepsijom (dobne skupine: od 1 do 23 mjeseca, od 2 do 6 godina, od 7 do 11 godina i od 12 do 16 godina) pri razinama doza od 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg/dan u ispitivanju farmakokinetike i podnošljivosti. Nakon peroralne primjene pregabalina u pedijatrijskih bolesnika natašte, vrijeme do vršne koncentracije u plazmi bilo je općenito slično u svim dobnim skupinama, a nastupila je 0,5 do 2 sata nakon doze. Parametri C_{max} i AUC pregabalina povećavali su se linearno s povećanjem doze unutar svake dobne skupine. AUC je bio niži za 30% u pedijatrijskih bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 30 kg zbog povećanog klirensa prilagođenog tjelesnoj težini od 43% za te bolesnike u odnosu na bolesnike s tjelesnom težinom ≥30 kg. Terminalni poluvijek pregabalina bio je prosječno 3 do 4 sata u pedijatrijskih bolesnika u dobi do 6 godina, a 4 do 6 sati u onih dobi od 7 godina ili starijih. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je klirens kreatinina bio značajna kovarijabla peroralnog klirensa pregabalina, tjelesna težina bila je značajna kovarijabla prividnog peroralnog volumena distribucije pregabalina, a ti su odnosi bili slični kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Farmakokinetika pregabalina u bolesnika mladih od 3 mjeseca nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Starije osobe (iznad 65 godina)

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

Majke koje doje

Farmakokinetika pregabalina u dozi od 150 mg svakih 12 sati (dnevna doza od 300 mg) ispitana je u 10 dojilja najmanje 12 sedmica nakon poroda. Dojenje nije utjecalo ili je zanemarivo utjecalo na farmakokinetiku pregabalina. Pregabalin se izlučivao u majčino mlijeko u prosječnim koncentracijama stanja dinamičke ravnoteže koje su iznosile otprilike 76% onih u majčinoj plazmi. Procijenjena doza koju bi dojenče dobivalo iz mlijeka (uzimajući u obzir srednju konzumaciju mlijeka od oko 150 ml/kg/dan) žene koja prima 300 mg/dan ili maksimalnu dozu od 600 mg/dan iznosila bi 0,31 odnosno 15 0,62 mg/kg/dan. Te procijenjene doze iznose otprilike 7% ukupne dnevne majčine doze na osnovi mg/kg.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije na životinjama pregabalin se dobro podnosio u dozama značajnim za kliničku primjenu. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima imajmunima nisu uočeni učinci na CNS, uključujući hipoaktivnost, hiperaktivnost i ataksiju. Povećana incidencija atrofije mrežnice, uobičajene kod starijih albino štakora, opažena je nakon dugotrajne izloženosti pregabalinu ≥ 5 puta većoj od prosječne izloženosti kod ljudi prilikom primjene najviše preporučene kliničke doze.

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

Štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora opaženi su samo pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske izloženosti. Štetni učinci na polne organe mužjaka i obilježja sperme bili su reverzibilni, a javljali su se samo pri izloženosti dovoljno većoj od terapijske, ili su bili povezani sa spontanom degenerativnim procesima na polnim organima mužjaka štakora. Stoga se smatra da ti učinci imaju malen ili nikakav značaj za kliničku primjenu.

Na temelju rezultata niza testova *in vitro* i *in vivo*, pregabalin nije genotoksičan.

Provedena su dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti pregabalina na štakorima i miševima. Kod štakora nisu opaženi tumori pri izloženosti do 24 puta većoj od prosječne izloženosti kod ljudi prilikom primjene najviše preporučene kliničke doze od 600 mg na dan. Kod miševa nije utvrđena povećana incidencija tumora pri izloženosti sličnoj prosječnoj izloženosti kod ljudi, ali je pri većoj izloženosti uočena povećana incidencija hemangiosarkoma. Negenotoksičan mehanizam pregabalinom potaknutog nastanka tumora kod miševa uključuje promjene trombocita te povezanu proliferaciju endotelih ćelija. Takve promjene trombocita nisu prisutne kod štakora, a na osnovu podataka iz kratkoročne i ograničenih podataka iz dugoročne kliničke primjene, niti kod ljudi. Nema dokaza koji bi ukazivali na posljedični rizik za ljude.

Vrste toksičnosti se kod mladih štakora kvalitativno ne razlikuju od onih uočenih kod odraslih jedinki. Ipak, mladi štakori su osjetljiviji. Pri terapijskoj izloženosti zabilježeni su klinički znakovi učinka na CNS u smislu hiperaktivnosti i bruksizma te neke promjene u rastu (prolazna supresija porasta tjelesne mase). Učinci na estruzni ciklus opaženi su pri izloženosti 5 puta većoj od terapijske izloženosti kod ljudi. Kod mladih štakora je nakon 1-2 sedmice izloženosti > 2 puta većoj od terapijske izloženosti kod ljudi uočena umanjena reakcija straha na akustične podražaje. Devet sedmica nakon izlaganja, taj učinak se više nije mogao uočiti.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

kukuruzni škrob

talk

Ovojnica kapsule:

želatin

titanijum-dioksid (E171)

Željezo-oksidi crveni (E172) - 75 mg i 300 mg

Tinta za označavanje:

Isopropil alkohol

N-butilalkohol

šelak

crni željezni oksid (E172)

propilenglikol

amonijum-hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije relevantno.

6.3 Rok upotrebe

36 mjeseci od datuma proizvodnje.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30° C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gabina 75 mg, PVC/aluminijumski blisteri sa 56 (4 blistera x 14) tvrdih kapsula.

Gabina 150 mg, PVC/aluminijumski blisteri sa 56 (4 blistera x 14) tvrdih kapsula

Gabina 300 mg, PVC/aluminijumski blisteri sa 56 (8 blistera x 7) tvrdih kapsula

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koje potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva za odlaganje lijeka.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje samo na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Farmavita d.o.o Sarajevo

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Farmavita d.o.o Sarajevo

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Farmavita doo Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gabina kapsula, 56 x 75 mg: 04-07.3-2-10753/20 od 02.09.2021.

Gabina kapsula, 56 x 150 mg: 04-07.3-2-10754/20 od 02.09.2021.

Gabina kapsula, 56 x 300 mg: 04-07.3-2-10755/20 od 02.0.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 30.01.2023.