

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Pragiola® 75 mg kapsula të forta
Pragiola® 150 mg kapsula të forta
Pragiola® 300 mg kapsula të forta

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 kapsulë e fortë përmban 75 mg, 150 mg apo 300 mg pregabalin.
Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Kapsulë e fortë

Kapsulat e forta 75 mg: Trupi i kapsulës është me ngjyrë kafe në të verdhë, kapaku i kapsulës është me ngjyrë ngjyrë kafe në të verdhë. Kapaku i kapsulës ka të shtypur me shenjë të zezë P75. Përmbajtja e kapsulës është me pluhur të bardhë me nuanca të së bardhës. Gjatësia e kapsulës: 13,8 – 14,8 mm.
Kapsulat e forta 150 mg: Trupi i kapsulës është me ngjyrë të bardhë, kapaku i kapsulës është me ngjyrë të verdhë në të kafe. Kapaku i kapsulës ka të shtypur me shenjë të zezë P150. Përmbajtja e kapsulës është me pluhur të bardhë me nuanca të së bardhës. Gjatësia e kapsulës: 17,2 – 18,3mm.
Kapsulat e forta 300 mg: Trupi i kapsulës është me ngjyrë të bardhë, kapaku i kapsulës është me ngjyrë kafe të mbyllët. Kapaku i kapsulës ka të shtypur me shenjë të bardhë P300. Përmbajtja e kapsulës është me pluhur të bardhë me nuanca të së bardhës. Gjatësia e kapsulës: 20,0 – 22,1 mm.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Dhimbja neuropatike

Pragiola indikohet për trajtimin e dhimbjes neuropatike qendrore dhe periferike te të rriturit.

Epilepsia

Pragiola indikohet si terapi plotësuese te të rriturit me sulme të pjesshme me ose pa gjeneralizim sekondar.

Çrregullimi i Ankthit të Gjeneralizuar

Pragiola indikohet për trajtimin e Çrregullimit të Ankthit të Gjeneralizuar (GAD) te të rriturit.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Gama e dozës është 150 deri 600 mg në ditë që jepen në dy apo në tri doza të ndara.

Dhimbja neuropatike

Trajtimi me pregabalin mund të fillohet me dozën prej 150 mg në ditë që jepen si dy apo tri doza të ndara. Bazuar në reagimin dhe tolerueshmërinë e pacientëve individual, doza mund të rritet deri në

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

300 mg në ditë pas një intervali prej 3 deri 7 ditë dhe nëse është e nevojshme deri në maksimumin prej 600 mg në ditë pas një intervali shtesë prej 7 ditëve.

Epilepsi

Trajtimi me pregabalin mund të fillohet me dozën prej 150 mg në ditë që jepen si dy apo tri doza të ndara. Bazuar në reagimin dhe tolerueshmërinë e pacientëve individual, doza mund të rritet deri në 300 mg në ditë pas një jave. Doza maksimale prej 600 mg në ditë mund të arrihet pas një jave shtesë.

Çrregullimi i Ankthit të Gjeneralizuar

Gama e dozës është 150 deri 600 mg në ditë si dy apo tri doza të ndara. Nevoja për trajtim duhet të rivlerësohet rregullisht. Trajtimi me pregabalin mund të fillohet me dozën prej 150 mg në ditë. Bazuar në reagimin dhe tolerueshmërinë e pacientëve individual, doza mund të rritet deri në 300 mg në ditë pas një jave. Pas një jave shtesë doza mund të rritet në 450 mg në ditë. Doza maksimale prej 600 mg në ditë mund të arrihet pas një jave shtesë.

Ndërprerja e trajtimit me pregabalin

Në përputhje me praktikën aktuale klinike, nëse trajtimi me pregabalin duhet të ndërpritet, rekomandohet që kjo të bëhet në mënyrë graduale përgjatë së paku një jave, pavarësisht nga indikacioni (shiko seksionet 4.4 dhe 4.8).

Dëmtimi i veshkave

Pregabalin eliminohet nga qarkullimi sistematik kryesisht përmes ekskretimit renal si bar i pandryshuar. Meqë klirensi i pregabalinës është në proporcion të drejtpërdrejt me klirensin e kreatininës (shiko seksionin 5.2), reduktimi i dozës te pacientët me funksion renal të komprometuar duhet të individualizohet sipas pastrimit të kreatininës (CL_{Cr}), siç është treguar në Tabelën 1 të pëcaktuar duke përdorur formulën në vijim:

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

Pregabalina largohet me efektshmëri nga plazma përmes hemo-dializës (50% e barit në 4 orë). Për pacientët që janë në hemo-dializë, doza ditore e pregabalinës duhet të rregullohet bazuar në funksionin renal. Përveç dozës ditore duhet dhënë edhe dozën shtesë menjëherë pas çdo 4 orë trajtim me hemo-dializë (shiko Tabelën 1).

Tabela 1. Rregullimi i dozës së pregabalinës bazuar në funksionin renal

Klirensi i kreatininës (CL _{Cr}) (ml/min)	Doza totale ditore e pregabalinës *		Regjimi i dozës
	Doza fillestare (mg/ditë)	Doza maksimale (mg/ditë)	
≥ 60	150	600	BID apo TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID apo TID
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	Një herë në ditë apo BID
< 15	25	75	Një herë në ditë
Dozimi plotësues pas hemo-dializës (mg)			
	25	100	Doza e vetme ⁺

TID = Tri doza të ndara

BID = Dy doza të ndara

* Gjithsej doza ditore (mg/ditë) duhet të ndahet siç është treguar në regjimin e dozës për të ofruar

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

mg/dozë

+ Doza plotësuese është një dozë e vetme shtesë

Dëmtimi i mëlçisë

Nuk kërkohet rregullim i dozës për pacientët me dëmtim hepatic (shiko seksionin 5.2).

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i Pragiola te fëmijët nën moshën 12 vjeçare dhe te adoleshentët (mosha 12 – 17 vjeç) nuk janë vërtetuar. Të dhënat në dispozicion aktualisht janë shpjeguar në seksionin 4.8, 5.1 dhe 5.2, por nuk mund të jepen rekomandime lidhur me dozimin.

Të moshuarit

Për pacientët e moshuar mund të jetë e nevojshme reduktimi i dozës së pregabalinës për shkak të funksionit renal të zvogëluar (shiko seksionin 5.2).

Metoda e administrimit

Pragiola mund të merret me ose pa ushqim.

Pragiola është vetëm për përdorim oral.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersenzitiviteti në substancën aktive apo në ndonjërin nga eksipientët e listuara në seksionin 6.1.

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Pacientët diabetik

Në përputhshmëri me praktikën klinike aktuale, për disa pacientë diabetik të cilët shtojnë peshë gjatë trajtimit me pregabalin mund të jetë e nevojshme rregullimi i produkteve mjekësore hipoglikemike.

Reaksionet hipersenzitive

Ka pasur raportime të përvojave pas tregtimit për reaksione hipersenzitive, duke përfshirë rastet e angioedemës. Pregabalina duhet të ndërpritet menjëherë nëse paraqiten simptomat e angioedemës, siç janë ënjtja e fytyrës, ënjtja periorale apo ënjtja e rrugëve të sipërme të frymëmarrjes.

Reaksione të rënda anësore të lëkurës (SCARs)

Reaksione të rënda anësore të lëkurës (SCAR) duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson (SJS) dhe nekrolizën toksike epidermale (TEN), të cilat mund të jenë kërcënuese për jetën ose fatale, janë raportuar rrallë në lidhje me trajtimin me pregabalin. Në kohën e dhënies së recetës, pacientët duhet të informohen për shenjat dhe simptomat dhe të monitorohen nga afër për reaksione të lëkurës. Nëse shfaqen shenja dhe simptoma që sugjerojnë këto reaksione, pregabalin duhet të hiqet menjëherë dhe të merret parasysh një trajtim alternativ (sipas rastit).

Marramendja, përgjumja, humbja e vetëdijes, hutimi dhe dëmtimi mendor

Trajtimi me pregabalin është lidhur me marramendje dhe përgjumje, të cilat mund të rrisin shfaqjen e lëndimeve aksidentale (rrëzimet) tek popullata e moshuar. Ka pasur gjithashtu raportime pas tregtimit të humbjes së vetëdijes, hutimit dhe dëmtimit mendor. Prandaj, pacientët duhet të rekomandohen që të ushtrojnë kujdes derisa të njoftohen me efektet e mundshme të produktit mjekësor.

Efektet që lidhen me shikimin

Në eksperimentet e kontrolluara, një pjesë më e madhe e pacientëve të trajtuar me pregabalin kanë raportuar shikim të turbulluar sesa pacientët e trajtuar me placebo, e cila është përmirësuar në shumicën e rasteve me vazhdimin e dozimit. Në studimet klinike ku janë kryer teste oftamologjike, paraqitja e reduktimit të mprehtësisë së shikimit dhe ndryshime në fushën e shikimit kanë qenë më të

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

larta te pacientët e trajtuar me pregabalin sesa te pacientët e trajtuar me placebo: incidenca e ndryshimeve fundoskopike ka qenë më e lartë te pacientët e trajtuar me placebo (shiko seksionin 5.1).

Në përvojën pas tregtimit, janë raportuar gjithashtu reaksione negative në të pamur, duke përfshirë humbjen e shikimit, turbullimin e shikimit apo ndryshime tjera në mprehtësinë e shikimit, shumë nga të cilat ishin të përkohshme.

Ndërprerja e trajtimit me pregabalin mund të rezultojë në zgjidhjen apo përmirësimin e këtyre simptomave në të pamur.

Insuficiencë renale

Janë raportuar raste të insuficiencës renale dhe në disa raste ndërprerja e trajtimit me pregabalin ka treguar kthyeshmëri të këtyre reaksioneve negative.

Tërheqja e produkteve mjekësore antiepileptikë të njëkohshme

Ekzistojnë të dhëna të pamjaftueshme për tërheqjen e produkteve mjekësore antiepileptikë të njëkohshme, në momentin e arritjes së kontrollit të sulmit në gjendjen me pregabalin shtesë, në mënyrë që të arrihet monoterapia me pregabalin.

Dështimi kongjestiv i zemrës

Ka pasur raportime pas tregtimit për dështime kongjестive të zemrës te disa pacientë që marrin pregabalin. Këto reaksione janë vërejtur kryesisht te pacientët e moshuar me sistem kardiovaskular të kompromentuar gjatë trajtimit me pregabalin për indikacion neuropatike. Pregabalina duhet të përdoret me kujdes te këta pacientë. Ndërprerja e pregabalinës mund të zgjidh problemin e reaksionit.

Trajtimi i dhimbjes neuropatike qendrore për shkak të lëndimit të boshtit kurrizor

Në trajtimin e dhimbjes neuropatike qendrore për shkak të lëndimit të boshtit kurrizor është rritur incidenca e reaksioneve negative në përgjithësi, reaksioneve negative në sistemin nervor qendror e posaçërisht incidenca e përgjumjes. Kjo mund të ketë të bëjë me efektin shtesë për shkak të produkteve mjekësore të njëkohshme (p.sh. agjentët anti-spastik) që janë të nevojshme për këtë gjendje. Kjo duhet të merret në konsideratë gjatë përshkrimit të pregabalinës në këtë gjendje.

Depresioni respirator

Ka pasur raportime të depresionit respirator lidhur me përdorimin e pregabalinës. Pacientët me dobësim të funksionit respirator, me sëmundje respiratore ose neurologjike, dëmtim të veshkave, përdorim të njëkohshëm të supstancave depresive të CNS-së dhe personat e moshuar mund të jenë të ekspozuar ndaj rrezikut të shtuar nga këto reagime serioze anësore. Te këta pacientë mund të jetë e nevojshme të bëhet përshtatshmëria e dozës (shihni seksionin 4.2).

Idetë dhe sjelljet vetëvrasëse

Idetë dhe sjelljet vetëvrasëse janë raportuar te pacientët që trajtohen me agjentë anti-epileptik në disa indikacione. Meta-analiza e studimeve të rastit të kontrolluara me placebo për barëra anti-epileptike ka treguar rritje të vogël të rrezikut për ide dhe sjellje vetëvrasëse.

Mekanizmi i këtij rreziku nuk dihet. Janë vërejtur raste të ideve dhe sjelljeve vetëvrasëse tek pacientët e trajtuar me pregabalin në përvojën në të cilën është hasur pas plasimit të këtij bari në treg (shih pjesën 4.8). Një studim epidemiologjik duke e përdorur një model të studimit të vetëkontrolluar (duke i krahasuar periudhat e trajtimit me periudhat e mostrajtit brenda një individi) ka shfaqur dëshmi të një rreziku në rritje nga shfaqja e sjelljeve vetëvrasëse të reja dhe vdekja si rrjedhojë e vetëvrasjes tek pacientët e trajtuar me pregabalin.

Pacientët (dhe kujdestarët e pacientëve) duhet të këshillohen që të kërkojnë këshilla mjekësore nëse paraqiten shenja e ideve apo sjelljeve vetëvrasëse. Pacientët duhet të monitorohen për të parë nëse shfaqin shenja të ideve dhe sjelljeve vetëvrasëse dhe duhet të shqyrtohet trajtimi i duhur për ta. Ndërprerja e trajtimit me pregabalin duhet të merret parasysh në rast të ideve dhe sjelljeve vetëvrasëse.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Funksioni i traktit të poshtëm gastrointestinal i zvogëluar

Ekzistojnë raportime pas tregtimit të ngjarjeve që lidhen me rënien e funksionimit të traktit të poshtëm gastrointestinal (p.sh. obstruksioni intestinal, ileus paralitik, konstipacion) kur pregabalina është bashkë-administruar me barëra që kanë potencial për shkaktimin e konstipacionit, siç janë analgjesikët opioid. Kur pregabalina dhe opioidët përdoren në kombinim, mund të merren në konsideratë masat që parandalojnë konstipacionin (posaçërisht te pacientet femra dhe të moshuarit).

Përdorimi i njëkohshëm me opioide

Këshillohet kujdes gjatë përshkrimit të pregabalinës njëkohësisht me opioide për shkak të rrezikut nga depresioni i CNS-së (shihni seksionin 4.5). Në studimin e rasteve të kontrolluara të përdoruesve të opioideve, pacientët të cilët kanë marrë pregabalin njëkohësisht me opioide kanë pasur rrezik të shtuar nga vdekja e shkaktuar me opioide në krahasim me vetëm përdorimin e opiateve (marrëdhënia e përshtatur e probabilitetit [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19-2,36]). Ky rrezik i shtuar është vënë re tek marrja e dozave të ulëta të pregabalinës (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04-2,22]) dhe ka ekzistuar një trend për rrezik të shtuar tek dozat e mëdha të pregabalinës (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24-5,06]).

Keqpërdorimi, potenciali për abuzim apo varshmëria

Pregabalina mund të shkaktojë varësi ndaj këtij bari, e cila mund të ndodhë në doza terapeutike. Janë raportuar raste të keqpërdorimeve dhe abuzimit. Pacientët me histori të abuzimit të substancave mund të jenë në rrezik më të lartë nga keqpërdorimi, abuzimi dhe varësia nga pregabalina, ndërsa pregabalina duhet të përdoret me kujdes tek pacientët e tillë. Para se ta përshkruani pregabalinën, rreziku që pacienti ta keqpërdorë, abuzojë ose të bëhet i varur nga pregabalina duhet të vlerësohet me kujdes.

Pacientët që trajtohen me pregabalin duhet të monitorohen për të parë nëse shfaqin simptoma të keqpërdorimit, abuzimit ose varësisë nga pregabalina, siç është zhvillimi i tolerancës, rritja e dozës dhe sjellja e kërkimit të drogës.

Simptomat e tërheqjes

Pas ndërprerjes së trajtimit afatshkurtër dhe afatgjatë me pregabalin, janë vërejtur simptoma të tërheqjes. Janë raportuar këto simptoma: pagjumësia, dhimbjet e kokës, ndjenja e mundimit, ankthi, diarreja, sindromat e gripit, nervozizmi, depresioni, dhimbjet, konvulsionet, hiperhidroza dhe marramendja. Shfaqja e simptomave të tërheqjes pas ndërprerjes së pregabalinës mund të jetë shenjë e varësisë nga droga (shih pjesën 4.8). Pacienti duhet të informohet për këtë në fillim të trajtimit. Nëse pregabalina duhet të ndërpritet, rekomandohet që kjo të bëhet gradualisht për së paku 1 javë, pavarësisht indikacioneve (shih pjesën 4.2).

Konvulsionet, duke përfshirë statusin epileptik dhe konvulsionet grand mal, mund të paraqiten gjatë përdorimit të pregabalinës ose menjëherë pas ndërprerjes së pregabalinës.

Për sa i përket ndërprerjes së trajtimit afatgjatë me pregabalin, të dhënat sugjerojnë se incidenca dhe ashpërsia e simptomave të tërheqjes mund të jenë të lidhura me dozën.

Encefalopatia

Janë raportuar rastet e encefalopatisë, kryesisht te pacientët me gjendje që mund të shkaktojnë encefalopatinë.

Gratë në moshë riprodhuese/kontracesioni

Përdorimi i pregabalinës në tremujorin e parë të shtatzënisë mund të shkaktojë defekte të mëdha të lindjes tek fëmija i palindur. Pregabalina nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë, përveç nëse dobia për nënën e tejkalon qartë rrezikun e mundshëm ndaj fetusit. Gratë në moshë riprodhuese duhet të përdorin kontracesion efektiv gjatë trajtimit (shih pjesën 4.6).

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Meqë pregabalina kryesisht ekskretohet e pandryshuar në urinë, i nënshtrohet metabolizimit të neglizhueshëm të njerëzit (< 2% e dozës është gjetur në urinë si metabolite), nuk inhibon metabolizimin e barit *in vitro* dhe nuk lidhet me proteinat në plazmë, ajo nuk ka të ngjarë se krijon apo u nënshtrohet ndërveprimeve farmakokinetike.

Studimet In vivo dhe analiza farmakokinetike të popullata

Në studimet *in vivo* nuk janë vërejtur ndërveprime farmakokinetike që janë klinikisht relevante ndërmjet pregabalinës dhe fenitoinës, karbamazepinës, acidit valproik, lamotriginës, gabapentin, lorazepamit, oksikodonit apo etanolit. Analiza farmakokinetike të popullata ka treguar që antidiabetikët oral, diuretikët, insulina, fenobarbitali, tigabina dhe topiramati nuk kanë pasur efekt që është klinikisht i konsiderueshëm në pastrimin e pregabalinës.

Kontraceptivë oral, noretisteroni dhe/ose etinil estradioli

Bashkë-administrimi i pregabalinës me kontraceptivët oral noretisteroni dhe/ose etinil estradioli nuk ndikon në farmakokinetikën në gjendje të qëndrueshme të cilësdo substancë.

Produktet mjekësore që ndikojnë në sistemin nervor qendror

Pregabalina mund të fuqizojë efektet e etanolit dhe lorazepamit. Në përvojën pas tregtimit, ka raportime të insuficiencës të frymëmarrjes, komës dhe vdekjes të pacientët që marrin pregabalin dhe opioide dhe/ose produkte tjera mjekësore depresante të sistemit nervor qendror (SNQ). Pregabalina duket të jetë shtesë në dëmtimin e funksionit kognjitiv dhe atij të madh motorik të shkaktuar nga oksikodoni.

Ndërveprimet dhe të moshuarit

Nuk janë kryer studime specifike lidhur me ndërveprimin farmakodinamik me vullnetarë të moshuar. Studimet e ndërveprimit janë kryer vetëm me të rritur.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gji

Femrat me mundësi të lindjes së fëmijës/kontraceptimi

Gratë në moshë riprodhuese duhet të përdorin kontracepsion efektiv gjatë trajtimit (shih pjesën 4.4).

Shtatzënia

Studimet në kafshë nuk kanë treguar toksicitet reproduktiv (shiko seksionin 5.3). Rreziku potencial për njerëzit është i panjohur. Pregabalina është dëshmuar se e përshkon placentën tek minjtë (shih pjesën 5.2). Pregabalina mund ta përshkojë placentën njerëzore.

Keqformimet e mëdha kongjenitale

Të dhënat nga një studim vëzhgues Nordik i më shumë se 2700 shtatzënive që i janë ekspozuar pregabalinës në tremujorin e parë kanë shfaqur prani më të madhe të keqformimeve të mëdha kongjenitale (MCM) në mesin e popullatës pediatrike (të gjallë ose të lindur të vdekur) që i është ekspozuar pregabalinës në krahasim me popullatën e paekspozuar (5,9% kundrejt 4,1%).

Rreziku nga MCM në mesin e popullatës pediatrike që i është ekspozuar pregabalinës në tremujorin e parë ka qenë pak më i lartë në krahasim me popullsinë e paekspozuar (raporti i përshtatur i prevalencës dhe intervali i besimit 95%: 1,14 (0,96-1,35)), dhe krahasuar me popullatën që i është ekspozuar lamotriginës (1,29 (1,01-1,65)) ose duloksetinës (1,39 (1,07-1,82)).

Analizat e keqformimeve specifike kanë shfaqur rreziqe më të larta nga keqformimet e sistemit nervor dhe të syrit, çarjet orofaciale, keqformimet urinare dhe keqformimet gjenitale, por shifrat kanë qenë të

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ulëta dhe vlerësimet e pasakta.

Pragiola nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë përveç nëse është qartazi i domosdoshëm (nëse beneficionet qartazi janë më të mëdha sesa rreziku potencial për fetusin).

Ushqyerja me gji

Pregabalinë ekskretohet në qumështin e gjirit te njerëzit (shiko seksionin 5.2). Efekti i pregabalinës në të porsalindur/foshnje është i panjohur. Duhet të vendoset nëse do të ndërpritet ushqyerja me gji apo do të ndërpritet terapia me pregabalin duke marrë në konsideratë benefitet e ushqyerjes me gji për fëmijët dhe benefitet e terapisë për gruan.

Fertiliteti

Nuk ka të dhëna klinike lidhur me efektet e pregabalinës në fertilitetin e femrës.

Në eksperimentet klinike për vlerësimin e efektit të pregabalinës në lëvizshmërinë e spermës, subjektet e shëndetshme meshkuj janë ekspozuar ndaj pregabalinës në dozë prej 600 mg/ditë. Pas 3 muajve trajtim, nuk ka pasur efekte në lëvizshmërinë e spermës.

Studimi për fertilitet te minjtë e mëdhenj femra kanë treguar efekte negative riprodutive. Studimet për fertilitetin te minjtë e mëdhenj meshkuj kanë treguar efekte negative riprodutive dhe në zhvillim. Rëndësia klinike e këtyre gjetjeve është e panjohur (shiko seksionin 5.3).

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Pragiola mund të ketë ndikim të vogël apo të mesëm në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makinat. Pragiola mund të shkaktojë marramendje dhe përgjumje, prandaj mund të ndikojë në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makinat. Pacientët këshillohen që të mos vozisin, të mos operojnë makineri komplekse apo të mos angazhohen në aktivitete tjera të rrezikshme derisa të dihet nëse ky produkt mjekësor ndikon në zotësinë e tyre për të kryer këto aktivitete.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Përmbledhje e profilit të sigurisë

Programi klinik i pregabalinës ka përfshirë mbi 8,900 pacientë të cilët ishin ekspozuar ndaj pregabalinës, nga të cilët mbi 5,600 ishin në eksperimente dyfish të verbra të kontrolluara me placebo. Reaksionet negative të raportuara më së shpeshti ishin marramendja dhe përgjumja. Reaksionet negative zakonisht ishin të lehta deri te të mesmet për kah intensiteti. Në të gjitha studimet e kontrolluara, shkalla e ndërprerjes për shkak të reaksioneve negative ishte 12% për pacientët që merrnin pregabalin dhe 5% për pacientët që merrnin placebo. Reaksionet më të zakonshme negative që kishin rezultuar në ndërprerje te grupi i trajtuar me pregabalin ishin marramendja dhe përgjumja.

Lista tabelare e reaksioneve negative

Në tabelën 2 më poshtë, të gjitha reaksionet negative të cilat janë paraqitur në një incidencë më të lartë sesa placebo te më shumë se një pacient, janë listuar sipas klasës dhe shpeshtësisë (shumë të zakonshme ($\geq 1/10$); të zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/100$); të pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$); të rralla ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë të rralla ($< 1/10,000$), nuk njihen (nuk mund të vlerësohen nga të dhënat në dispozicion)). Në secilin grupim të shpeshtësisë, efektet e padëshirueshme janë paraqitur të renditura sipas ashpërsisë në rënie.

Reaksionet negative të listuara gjithashtu mund të lidhen me sëmundjen themelore dhe/ose produktet mjekësore të njëkohshme.

Në trajtimin e dhimbjes neuropatike qendrore për shkak të lëndimit të shtyllës kurrizore, incidenca e

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

reaksioneve negative në përgjithësi, reaksioneve negative në SNQ dhe posaçërisht përgjumjes ishte rritur (shiko seksionin 4.4).

Reaksionet shtesë të raportuara nga përvoja pas tregtimit janë përfshirë me shkronja italic në listën e mëposhtme.

Tabela 2. Reaksionet negative të barit pregabalin

Klasa e sistemeve të organeve	Reaksionet negative të barit
Infeksionet dhe infestimet	
E zakonshme	Nazofaringiti
Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe limfatik	
E pazakonshme	Neutropenia
Çrregullimet e sistemit imunitar	
E pazakonshme	<i>Hipersensitiviteti</i>
E rrallë	<i>Angioedema, reaksioni alergjik</i>
Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyerje	
E zakonshme	Rritja e apetitit
E pazakonshme	Anoreksia, hipoglikemia
Çrregullimet psikiatrike	
E zakonshme	Disponimi euforik, hutia, irritueshmëri, çorientimi, pagjumësia, rënia e libidos
E pazakonshme	Halucinacione, sulm paniku, nervozizëm, agjitacion, depresion, ndryshime në gjendje depresive, ngritje e disponimit, <i>agresivitet</i> , ndryshim disponimi, depersonalizim, vështirësi në gjetjen e fjalëve, ëndrra jonormale, rritja e libidos, anorgasmia, apatia
E rrallë	Dis-inhibimi, sjelljet vetëvrasëse, idetë vetëvrasëse
Nuk njihen	<i>Varësia nga droga</i>
Çrregullimet e sistemit nervor	
Shumë e zakonshme	Marramendje, përgjumje, dhimbje koke
E zakonshme	Ataksia, koordinim jonormal, tremor, disartri, amnezia, dëmtim i kujtesë, shqetësim në vëmendje, parastezia, hipoestezia, qetësimi, çrregullimi i ekuilibrit, përgjumja
E pazakonshme	Sinkope, stupor, mioklonus, <i>humbje e vetëdijes</i> , hiperaktivitet psikomotorik, diskinezia, qëndrim marramendës, tremor, nistagmus, çrregullim kognjitiv, <i>dëmtim mendor</i> , çrregullim në të folur, hiporefleksia, hiperestezia, ndjenjë djegieje, ageuzia, <i>pafuqi</i>
E rrallë	<i>Konvulsione</i> , parosmia, hipokinezia, disgrafia, parkinsonizmi
Çrregullimet e syrit	
E zakonshme	Turbullim i shikimit, diplopia
E pazakonshme	Humbje e shikimit periferik, çrregullim në shikim, ënjtje e syve, defekt i fushës së të pamurit, rënie e mprehtësisë së të pamurit, dhimbje e syve, astenopia, fotopsia, tharja e syrit, rritja e lotimit, iritimi i syrit
E rrallë	<i>Humbja e shikimit, keratitis, oscillopsia</i> , ndryshimi i perceptimit të thellësisë së shikimit, midriaza, strabismus, ndriçimi i shikimit
Çrregullimet në vesh dhe labirint	
E zakonshme	Vertigo
E pazakonshme	Hiperakuzë
Çrregullimet kardiake	
E pazakonshme	Takikardia, bllokim atrioventrikular i shkallës së parë, bradikardi sinus, <i>insuficiencë kongjestive e zemrës</i>
E rrallë	<i>Prolongim i QT-së</i> , takikardia sinus, aritmia sinus

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klasa e sistemeve të organeve	Reaksionet negative të barit
Çrregullimet vaskulare	
E pazakonshme	Hipotensioni, hipertensioni, skuqje të menjëhershme, skuqje, ftohje periferike
Çrregullimet respiratorë, torakale dhe mediastinale	
E pazakonshme	Dispnea, epistaksa, kollitja, kongjestioni nazal, riniti, gërhitja, tharja nazale
E rrallë	<i>Edema pulmonare, ngushtimi i fytit</i>
Nuk njihen	Depresioni respirator
Çrregullimet gastrointestinale	
E zakonshme	Vjellja, <i>nausea</i> , konstipacioni, <i>diarreja</i> , fryrja, distensioni abdominal, tharja e gojës
E pazakonshme	Sëmundja e refluksit gastroezofagal, hipersekretim i pështymës, hipoestezia orale
E rrallë	Askiti, pankreatiti, <i>ënjtja e gjuhës</i> , disfagia
Çrregullimet hepatobiliare	
E zakonshme	Enzimet e rritura të mëlçisë
E rrallë	Verdhëza
Shumë e rrallë	Dëmtimi i mëlçisë, hepatiti
Çrregullimet e indit lëkuror dhe nën-lëkuror	
E pazakonshme	Urtikaria papulare, urtikaria, hiperhidroza, <i>pruriti</i>
E rrallë	<i>Nekroliza Epidermale Toksike, Sindroma Stevens Johnson</i> , djersitje e ftohtë
Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhës	
E zakonshme	Ngërçet muskulore, artralgjia, dhimbja e shpinës, dhimbja në gjymtyrë, spazma cervikale
E pazakonshme	Ënjtja e nyjave, mialgjia, përdredhja e muskujve, dhimbja e qafës, ngurtësimi i muskujve
E rrallë	Rabdomioliza
Çrregullimet renale dhe urinare	
E pazakonshme	Mospërmbajtje e urinës, disuri
E rrallë	Insuficiencë renale, oliguri, <i>mbajtje e urinës</i>
Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjinjve	
E zakonshme	Keqfunksionim erektile
E pazakonshme	Keqfunksionim seksual, ejakulim i vonuar, dismenorea, dhimbje e gjinjve
E rrallë	Amenorea, rrjedhje nga gjinjtë, rritje e gjinjve, <i>gjinekomastia</i>
Çrregullimet e përgjithshme dhe gjendje e vendit të administrimit	
E zakonshme	Edema periferike, edema, ecja jonormale, rënie, ndjenjë e dehur, ndjenjë jonormale, lodhje
E pazakonshme	Edema e gjeneralizuar, <i>edema e fytyrës</i> , ngushtim i gjoksit, dhimbje, pireksia, etja, dridhjet, astenia
Kërkimet	
E zakonshme	Shtimi i peshës
E pazakonshme	Rritja e kreatininë fosfokinazës në gjak, rritja e glukozës në gjak, rënie në numrin e pllakëzave të gjakut, rritja e kreatininës në gjak, rënia e kaliumit në gjak, rënia e peshës
E rrallë	Rënia e numrit të qelizave të bardha të gjakut

*Rritja e alanin aminotranferazës (ALT) dhe rritja e aspartat aminotransferazës (AST)

Pas ndërprerjes së trajtimit afatshkurtër dhe afatgjatë me pregabalin, janë vërejtur simptoma të tërheqjes. Janë raportuar këto simptoma: pagjumësia, dhimbjet e kokës, ndjenja e mundimit, ankthi, diarreja, sindromat e gripit, konvulsionet, nervozizmi, depresioni, dhimbjet, hiperhidroza dhe marramendja. Këto simptoma mund të jenë shenja të varësisë nga droga. Pacienti duhet të informohet për këtë në fillim të trajtimit. Për sa i përket ndërprerjes së trajtimit afatgjatë me pregabalin, të dhënat

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

sugjerojnë se incidenca dhe ashpërsia e simptomave të tërheqjes mund të jenë të lidhura me dozën (shih pjesët 4.2 dhe 4.4).

Popullata pediatrike

Profili i sigurisë së pregabalinës në pesë studime pediatrike te pacientët me ose pa gjeneralizim sekondar (studimi 12-javor për efikasitetin dhe sigurinë te pacientët e moshës prej 4 deri 16 vjet, n=295; studimi 14-ditor i efikasitetit dhe sigurisë te pacientët e moshës prej 1 muaj deri më të vegjël se 4 vjet n = 175; studimi i farmakokinetikës dhe ndjeshmërisë, n = 65; dhe dy studime të hapura njëvjeçare në testimin e sigurisë, n = 54 dhe n=431) ka qenë e njëjtë me atë e cila është vënë re te studimi i pacientëve të rritur me epilepsi. Efektet e padëshirueshme më të shpeshta janë vënë re në studimin 12-javor të trajtimit me pregabalin kanë qenë somnolenca, pireksia, infeksioni i rrugëve të epërme të frymëmarrjes, apetiti i shtuar, pesha e rritur dhe nazofaringjiti. Reaksionet anësore më të shpeshta të vëzhguara në studimin 14-ditor me trajtimin pregabalin ishin përgjumja, infeksionet e rrugëve të epërme të frymëmarrjes dhe pireksitë (shihni seksionet 4.2, 5.1 dhe 5.2).

Raportimi i reaksioneve anësore

Nëse keni ndonjë efekt anësor, bisedoni me mjekun ose farmacistin tuaj. Kjo përfshin çdo efekt anësor të mundshëm i cili nuk është renditur në këtë fletudhëzim.

Ju gjithashtu mund të raportoni efektet anësore drejtpërdrejt nëpërmjet sistemit të raportimit në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale.

info@akppm.com

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Në përvojat pas tregtimit, reaksionet negative të raportuara më së shpeshti si të vërejtura në rastet e mbidozimit me pregabalin kanë përfshirë përgjumjen, gjendjen e hutisë, agjitacionin dhe nervozizmin. Janë raportuar edhe konvulzione.

Në raste të rralla janë raportuar raste të komës.

Menaxhimi i mbidozave

Trajtimi i mbidozës me pregabalin duhet të përfshijë masa të përgjithshme mbështetëse dhe mund të përfshijë hemo-dializën nëse është e nevojshme (shiko seksionin 4.2 Tabela 1).

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Antiepileptikë, antiepileptikë tjerë; kodi ATC: N03AX16.

Substanca aktive, pregabalin, është acid analog gama-aminobutirik [(S)-3-(aminometil)-5-acid metilheksanoik].

Mekanizmi i veprimit

Pregabalin lidhet me nën-njësine ndihmëse (proteina $\alpha 2-\delta$) të kanaleve të kalciumit me portë me tension në sistemin nervor qendror.

Efikasiteti dhe siguria klinike

Dhimbja neuropatike

Efikasiteti është treguar në eksperimente në neuropatinë diabetike, neuralgjinë pas herpetike dhe në lëndimet e shtyllës kurrizore. Efikasiteti nuk është studiuar në modelet tjera të dhimbjes neuropatike.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pregabalina është studiuar në 10 eksperimente klinike të kontrolluara në deri 13 javë me dozim dy herë në ditë (BID) dhe deri në 8 javë me dozim tri herë në ditë (TID). Në përgjithësi, profilet e sigurisë dhe efikasitetit për regjimet e dozimit BID dhe TID kanë qenë të ngjashme.

Në eksperimentet klinike deri në 12 javë për dhimbjen neuropatike periferike dhe qendrore, zvogëlimi i dhimbjes është vërejtur në javën 1 dhe është mbajtur gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit.

Në eksperimentet klinike të kontrolluara në dhimbjen neuropatike periferike, 35% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 18% e pacientëve me placebo patën 50% përmirësim në rezultatin e dhimbjes. Për pacientët që nuk përjetojnë përgjumje, përmirësimi i tillë është vërejtur te 33% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 18% e pacientëve me placebo. Për pacientët që kanë përjetuar përgjumje, shkallët e reagimit ishin 48% në pregabalin dhe 16% në placebo.

Në eksperimentin e kontrolluar klinik në dhimbjen neuropatike qendrore, 22% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 7% e pacientëve me placebo kishin 50% përmirësim në shkallën e dhimbjes.

Epilepsia

Trajtimi plotësues

Pregabalina është studiuar në 3 eksperimente klinike të kontrolluara me kohëzgjatje prej 12 javësh me dozime BID ose TID. Në përgjithësi, profilet e sigurisë dhe efikasitetit për regjimet e dozimit BID dhe TID ishin të ngjashme.

Reduktimi në shpeshtësinë e sulmeve ishte vërejtur në Javën 1.

Popullata pediatrike

Efikasiteti dhe siguria e pregabalinës si trajtim plotësues për epilepsi nuk është vërtetuar te pacientët nën moshën 12 vjeçare dhe te adoleshentët. Efektet e padëshirueshme janë vënë re në studimin e farmakokinetikës dhe qëndrueshmërisë në të cilin kanë marrë pjesë pacientë të moshës prej 3 muaj deri në 16 vjet (n = 65) me sulme të pjesshme kanë qenë të ngjashme me ato të vëna re te të rriturit. Rezultatet e studimit 12 javor të kontrolluar placebo tek 295 pacientë pediatrik të moshës prej 4 dhe 16 vjet dhe studimit të kontrolluar placebo 14-ditor te 175 pacientë pediatrik të moshës prej 1 një muaj deri në 4 vjet janë bërë për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e pregabalinës si terapi shtesë për trajtimin e sulmeve të pjesshme dhe dy studimeve të hapura njëvjeçare të sigurisë te 54 dhe 431 pacientë pediatrik respektivisht të moshës prej 3 muaj deri në 16 vjet me epilepsi tregojnë se efektet e padëshirueshme të përkushtimit dhe infeksioneve të traktit të epërm respirator, janë vënë re më shpesh se sa në studimet e pacientëve të rritur me epilepsi (shih seksionet 4.2, 4.8 dhe 5.2).

Në studimin 12 javor të kontrolluar placebo, pacientëve pediatrik (të moshës prej 4 deri 16 vjet) iu është dhënë pregabalin 2,5 mg/kg/ditë (maksimalisht, 150 mg/ditë), pregabalin 10 mg/kg/ditë (maksimalisht, 600 mg/ditë) ose placebo. Përqindja e të anketuarve me më së paku 50% zvogëlim të sulmeve parciais në krahasim me vlerën fillestare ka qenë 40,6% të anketuarve të trajtuar me pregabalin 10 mg/kg/ditë (p = 0,0068 në krahasim me placebo), 29,1% të anketuar të trajtuar me pregabalin 2,5 mg/kg/ditë (p = 0,2600 përkundër placebo) dhe 22,6% të atyre të cilët kanë marrë placebo.

Në studimin placebo 14-ditor të kontrolluar, pacientëve pediatrik (të moshës prej 1 muaj dhe më të vegjël se 4 vjet) iu është dhënë pregabalin 7 mg/kg/ditë, pregabalin 14 mg/kg/ditë ose placebo. Frekuenca mesatare 24-orëshe e sulmeve në vizitën fillestare dhe të fundit ka qenë 4,7 dhe 3,8 për pregabalin 7 mg/kg/ditë, 5,4 dhe 1,4 për pregabalin 14 mg/kg/ditë dhe 2,9 dhe 2,3 për placebo, respektivisht. Pregabalina 14 mg/kg/ditë dukshëm ka zvogëluar frekuencën e sulmit të pjesshëm të log-ut të transformuar në krahasim me placebon (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/ditë nuk ka treguar përmirësim në krahasim me placebo.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në një studim 12-javor të kontrolluar nga placebo në subjekte me konvulsione Toniko-Klonike të Gjeneralizuara Primare (PGTC), 219 subjekteve (të moshës 5 deri në 65 vjeç, nga të cilët 66 kanë qenë të moshës 5 deri në 16 vjeç) u është caktuar pregabalin 5 mg/kg/ditë (maksimumi 300 mg/ditë), 10 mg/kg/ditë (maksimumi 600 mg/ditë) ose placebo si terapi shtesë. Përqindja e subjekteve me të paktën 50% ulje të shkallës së sulmeve PGTC ka qenë 41,3% për pregabalinën 5 mg/kg/ditë, 38,9% për pregabalinën 10 mg/kg/ditë dhe 41,7% për placebon.

Monoterapia (pacientët e ri të diagnozuar)

Pregabalin është studiuar në 1 eksperiment të kontrolluar klinik me kohëzgjatje prej 56 javësh me dozim BID. Pregabalina nuk ka arritur mos-inferioritetin në lamotrigjinë bazuar në pikën fundore të lirisë nga sulmi për 6 muaj. Pregabalina dhe lamotrigjina ishin me siguri dhe tolerueshmëri të ngjashme.

Çrregullimi i Ankthit të Gjeneralizuar

Pregabalin është studiuar në 6 eksperimente të kontrolluara në kohëzgjatje prej 4-6 javë, një studim me të moshuar në kohëzgjatje prej 8 javësh dhe një studim afatgjatë të parandalimit të riparaqitjes me fazë riparaqitjeje dyfish të verbër në kohëzgjatje prej 6 muajve.

Lehtësimi i simptomave të GAD siç është pasqyruar me Shkallën e vlerësimit të ankthit nga Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale - HAM-A) është vërejtur në Javën 1.

Në eksperimentet e kontrolluara klinike (kohëzgjatje 4-8 javë) 52% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 38% e pacientëve me placebo kanë pasur së paku 50% përmirësim në rezultatin total HAM-A nga niveli bazë deri në pikën fundore.

Në eksperimentet e kontrolluara, një pjesë më e madhe e pacientëve të trajtuar me pregabalin kanë raportuar shikim të turbulluar sesa pacientët e trajtuar me placebo, e cila është përmirësuar në shumicën e rasteve me vazhdimin e dozimit. Testimet oftamologjike (duke përfshirë testimin e mprehtësisë së shikimit, testimin formal të fushës së shikimit dhe testimin fundskupik të zgjeruar) janë kryer me mbi 3,600 pacientë me eksperimente klinike të kontrolluara. Te këta pacientë, mprehtësia e shikimit ishte zvogëluar te 6,5% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 4,8% e pacientëve të trajtuar me placebo. Ndryshimet e fushës së shikimit ishin vërejtur te 12,4% e pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 11,7% e pacientëve të trajtuar me placebo. Ndryshimet fundskupike janë vërejtur në 1,7% të pacientëve të trajtuar me pregabalin dhe 2,1% e pacientëve të trajtuar me placebo.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Farmakokinetika e pregabalinës në gjendje të qëndrueshme është e ngjashme te vullnetarët e shëndetshëm, pacientët me epilepsi që marrin barëra antiepileptike dhe pacientët me dhimbje kronike.

Absorbimi

Pregabalina absorbohet shpejtë kur administrohet në gjendje pa ngrënë ushqim, me përqendrimet maksimale në plazma që shfaqen brenda 1 ore pas administrimit si të dozës së vetme ashtu edhe të dozës së shumëfishtë. Biodiponueshmëria e pregabalinës orale është vlerësuar të jetë $\geq 90\%$ dhe është e pavarur nga doza. Pas administrimit të përsëritur, gjendja e qëndrueshme arrihet brenda 24 deri 48 orëve. Shkalla e absorbimit të pregabalinës reduktohet kur jepet me ushqim, gjë që rezultoi në rënie të C_{max} me afërsisht 25-30% dhe vonesë në t_{max} me afërsisht 2,5 orë. Sidoqoftë, administrimi i pregabalinës me ushqim nuk ka efekt klinikisht të rëndësishëm në shkallën e absorbimit të pregabalinës.

Shpërndarja

Në studime paraklinike, pregabalina është treguar se kalon barrierën e gjakut në tru te minjtë, minjtë e mëdhenj dhe majmunët. Është treguar se pregabalina kalon placentën e minjve të mëdhenj dhe është e

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

pranishme në qumështin e minjve të mëdhenj që ushqejnë me gji. Te njerëzit, vëllimi i dukshëm i shpërndarjes së pregabalinës pas administrimit oral është afërsisht 0,56 l/kg. Pregabalina nuk lidhet me proteinat në plazma.

Biotransformimi

Pregabalin i nënshtrohet metabolizimit të neglizhueshëm te njerëzit. Pas dozës së pregabalinës të radio-etikeluar, afërsisht 98% e radioaktivitetit të gjetur në urinë ka qenë pregabalin e pandryshuar. Derivati i N-metiluar i pregabalinës, metaboliti kryesor i pregabalinës që gjendet në urinë, ka paraqit 0,9% të dozës. Në studimet para-klinike, nuk ka pasur indikacion të racemizimit të S-enantiomerit të pregabalinës në R-enantiomer.

Eliminimi

Pregabalin eliminohet nga qarkullimi sistematik kryesisht përmes ekskretimit renal si bar i pandryshuar. Gjysmë-jeta mesatare e eliminimit të pregabalinës është 6,3 orë. Klirensi i pregabalinës nga plazma dhe klirensi renal janë drejtpërdrejt proporcionale me klirensin e kreatininës (shiko seksionin 5.2 Dëmtimi renal). Rregullimet e dozës te pacientët me funksion renal të zvogëluar apo ata që i nënshtrohen hemodializës, janë të domosdoshme (shiko seksionin 4.2 Tabela 1).

Lineariteti/jo-lineariteti

Farmakokinetikat e pregabalinës janë lineare në gamën e rekomanduar të dozës ditore. Variabiliteti ndër-subjektiv farmakokinetik për pregabalin është i ulët (< 20%). Farmakokinetikat e dozës së shumëfishtë janë të parashikueshme nga të dhënat për një dozë të vetme. Prandaj, nuk është i nevojshëm monitorimi rutinor i përqendrimeve në plazma të pregabalinës.

Gjinia

Eksperimentet klinike tregojnë që gjinia nuk ka ndikim klinikisht të konsiderueshëm në përqendrimet e pregabalinës në plazma.

Dëmtimi renal

Klirensi i pregabalinës është drejtpërdrejt proporcional me klirensin e kreatininës. Përveç kësaj, pregabalina largohet me efektshmëri nga plazma përmes hemo-dializës (pas trajtimit me hemodializë prej 4 orësh përqendrimet e pregabalinës në plazma reduktohen me afërsisht 50%). Meqë eliminimi renal është rruga kryesore e eliminimit, reduktimi i dozës te pacientët me dëmtim renal dhe plotësimi i dozës pas hemodializës janë të domosdoshme (shiko Tabelën 1 në seksionin 4.2).

Dëmtimi hepatic

Nuk janë kryer studime specifike për farmakokinetikën te pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë. Meqë pregabalina nuk i nënshtrohet metabolizimit të konsiderueshëm dhe kryesisht ekskretohet si bar i pandryshuar në urinë, funksioni i dëmtuar i mëlçisë nuk do të pritej që të ndryshojë në mënyrë të konsiderueshme përqendrimet e pregabalinës në plazma.

Popullata pediatrike

Farmakokinetika e pregabalinës është vlerësuar te pacientët pediatrik me epilepsi (grup moshat: 1 deri 23 muaj, 2 deri 6 vjeç, 7 deri 11 vjeç dhe 12 deri 16 vjeç) me nivele dozash prej 2,5, 5, 10 dhe 15 mg/kg/ditë në studimin për farmakokinetikë dhe tolerueshmëri.

Pas administrimit oral të pregabalinës te pacientët pediatrik në gjendje pa ngrënë ushqim, në përgjithësi, koha për arritjen e përqendrimeve maksimale në plazma ishte e ngjashme në të gjithë grup moshën dhe paraqitej 0,5 orë deri në 2 orë pas marrjes së dozës.

Parametrat C_{max} dhe AUC të pregabalinës janë rritur në mënyrë lineare me rritjen e dozës te secila grup moshë. AUC-ja ishte me 30% më e ulët te pacientët pediatrik me peshë trupore nën 30 kg për shkak të pastrimit të rritur të rregulluar sipas peshës së trupit prej 43% te këta pacientë krahasuar me

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

pacientët që peshojnë ≥ 30 kg.

Gjysmë-jeta terminale e pregabalinës sillet në rreth 3 deri 4 orë te pacientët pediatrik në moshën deri 6 vjeç, dhe 4 deri 6 orë te ata 7 vjeç e më shumë.

Analiza e farmakokinetikës te popullata ka treguar që klirensi i kreatininës ishte parashikues domethënës i pastrimit të pregabalinës orale, pesha trupore ishte parashikues domethënës i vëllimit të dukshëm të shpërndarjes së pregabalinës orale dhe këto marrëdhënie ishin të ngjashme te pacientët pediatrik dhe te të rriturit.

Farmakokinetika e pregabalinës te pacientët e moshës më të vogël se 3 muaj nuk është studiuar (shiko seksionet 4.2, 4.8 dhe 5.1).

Të moshuarit

Klirensi i pregabalinës priret të zvogëlohet me rritjen e moshës. Ky zvogëlim i klirensit të pregabalinës orale është konsistent me rëniet e klirensit të kreatininës që lidhen me rritjen e moshës. Mund të jetë i domosdoshëm reduktimi i dozës te pacientët që kanë funksion renal të kompromentuar që lidhet me moshën (shiko seksionin 4.2 Tabela 1).

Nënat ushqyese me gji

Farmakokinetika e pregabalinës prej 150 mg e dhënë çdo 12 orë (300 mg doza ditore) është vlerësuar te 10 femra ushqyese me gji të cilat ishin së paku 12 javë lehona. Ushqyerja me gji nuk kishte ndikim fare apo kishte shumë pak ndikim në farmakokinetikën e pregabalinës. Pregabalina ishte ekskretuar në qumështin e gjirit me përqendrimet mesatare në gjendje të qëndrueshme në vlerë prej afërsisht 76% të përqendrimit në plazmën e nënës. Doza e vlerësuar në foshnjë nga qumështi i gjirit (duke supozuar se konsumi mesatar i qumështit është 150 ml/kg/ditë) të grave që marrin 300 mg/ditë apo dozën maksimale prej 600 mg/ditë do të ishte 0,31 apo 0,62 mg/kg/ditë, respektivisht. Këto doza të vlerësuara janë afërsisht 7% e dozës totale ditore të nënës mbi bazën mg/kg.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Në studimet konvencionale të farmakologjisë së sigurisë te kafshët, pregabalina është toleruar mirë në doza klinikisht relevante. Në studimet për toksicitet me dozë të përsëritur te minjtë e mëdhenj dhe majmunët janë vërejtur efekte në SNQ duke përfshirë hipoaktivitetin, hiperaktivitetin dhe ataksinë. Është vërejtur rritje e incidencës së atrofisë retinale që rëndom vërehet te minjtë e mëdhenj albino në moshë pas ekspozimit afatgjatë në ekspozime që janë ≥ 5 herë më të larta se ekspozimi mesatar njerëzor në dozën maksimale të rekomanduar klinikisht.

Pregabalina nuk ishte teratogjenike te minjtë, minjtë e mëdhenj apo lepujt. Toksiciteti i fetusit te minjtë e mëdhenj dhe lepujt është paraqitur vetëm në ekspozime që janë mjaftueshëm më të larta sesa ekspozimi njerëzor. Në studimet prenatale/postnatale, pregabalina ka nxitur toksicitet në zhvillimin e pasardhësit te minjtë e mëdhenj në ekspozim që janë > 2 herë më të larta sesa maksimumi i rekomanduar i ekspozimit njerëzor.

Efektet negative në fertilitet te minjtë e mëdhenj meshkuj dhe femra janë vërejtur vetëm në ekspozime që mjaftueshëm kanë tejkaluar ekspozimin terapeutik. Efektet negative në organet riprodhuese të meshkujve dhe parametrat e spermës ishin të kthyeshme dhe janë paraqitur vetëm në ekspozime që mjaftueshëm tejkalojnë ekspozimin terapeutik apo lidhen me procese spontane degjenerative në organet riprodhuese të meshkujve te minjtë e mëdhenj.

Prandaj efektet janë konsideruar si me rëndësi të ulët klinike apo pa rëndësi klinike.

Pregabalina nuk është gjenotoksike bazuar në rezultatet e baterisë së eksperimenteve *in vitro* dhe *in vivo*.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Studimet dy vjeçare për karcinogjenicitet me pregabalin janë kryer me minj të mëdhenj dhe minj. Nuk janë vërejtur tumore te minjtë e mëdhenj në ekspozime deri në 24 herë sa ekspozimi mesatar njerëzor me dozën maksimale të rekomanduar klinikisht prej 600 mg/ditë. Te minjtë nuk është zbuluar rritje e incidencës së tumoreve në ekspozime të ngjashme me ekspozimin mesatar njerëzor, por është vërejtur rritje e incidencës së hemangiosarkomës në ekspozime më të larta. Mekanizmi jo-gjenotoksik i formimit të tumorit të nxitur nga pregabalina te minjtë përfshinë ndryshimet në pllakëza dhe lidhet me proliferimin e ndërlidhur të qelizave endoteliale. Këto ndryshime në pllakëza nuk kanë qenë të pranishme te minjtë e mëdhenj apo njerëzit bazuar në të dhëna klinike afatshkurta dhe të dhëna të kufizuara afatgjata. Nuk ekzistojnë dëshmi që sugjerojnë rrezik të ndërlidhur për njerëzit.

Te minjtë e mëdhenj në moshë të mitur, llojet e toksicitetit nuk dallojnë në aspektin kualitativ nga ato të vërejtura te minjtë e mëdhenj në moshë të rritur. Megjithatë, minjtë e mitur janë më të ndjeshëm. Në ekspozime terapeutike, ka pasur dëshmi të shenjave klinike në SNQ të hiperaktivitetit dhe gërryerjes së dhëmbëve dhe disa ndryshime në rritje (shtyrje e shtimit të përkohshëm të peshës trupore). Efektet në ciklin e afshit janë vërejtur në ekspozime terapeutike 5 fish më të larta se ekspozimi njerëzor. Rënia e reagimit në trembje akustike është vërejtur te minjtë e mëdhenj të mitur 1-2 javë pas ekspozimit ndaj ekspozimeve terapeutike që janë > 2 herë sesa ekspozimi terapeutik njerëzor. Nëntë javë pas ekspozimit, ky efekt nuk mund të vërehet më.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Përmbajtja e kapsulës:

Amidon i prexhelatinizuar
Talk (E553b)

Mbështjellësi i kapsulës:

Kapsula të forta 75 mg
Dioksidi i titanit (E171)
Xhelatina (E441)
Oksid i verdhë i hekurit (E172)
Ngjyrë e zezë për shtypje (shellac (E904), oksid i zi i hekurit (E172), propilen glikol (E1520))

Kapsula të forta 150 mg
Dioksidi i titanit (E171)
Xhelatina (E441)
Oksid i kuq i hekurit (E172)
Oksid i verdhë i hekurit (E172)
Ngjyrë e zezë për shtypje (shellac (E904), oksid i zi i hekurit (E172), propilen glikoli (E1520))

Kapsula të forta 300 mg
Dioksidi i titanit (E171)
Xhelatina (E441)
Oksid i kuq i hekurit (E172)
Oksid i verdhë i hekurit (E172)
Oksid i zi i hekurit (E172)
Ngjyrë e bardhë për shtypje (shellac (E904), propilen glikoli (E1520), hidroksidi i kaliumit (E525), Dioksidi i titanit (E171))

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

3 vjet

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Blister (PVC/PVDC//Al): 56 kapsula të forta në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 2894/17/06/2022, RMA 2895/17/06/2022, RMA 2896/17/06/2022

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 10/02/2017

Data e ripërtëritjes së fundit: 17/06/2022

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT TË SPC

01/2024.