

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lusama 82,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
Lusama 165 mg comprimate cu eliberare prelungită
Lusama 330 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lusama 82,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pregabalină 82,5 mg.

Lusama 165 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pregabalină 165 mg.

Lusama 330 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pregabalină 330 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Lusama 82,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimat alb, oval și inscripționat cu „ALV 379” cu cerneală neagră pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față, cu o lungime de 19 mm, o lățime de 12 mm și o grosime de aproximativ 7 mm.

Lusama 165 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimat galben, oval și inscripționat cu „ALV 380” cu cerneală neagră una dintre fețe și neted pe cealaltă față, cu o lungime de 19 mm, o lățime de 12 mm și o grosime de aproximativ 7 mm.

Lusama 330 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimat roz, oval parte și inscripționat cu „ALV 381” cu cerneală neagră una dintre fețe și neted pe cealaltă față, cu o lungime de 19 mm, o lățime de 12 mm și o grosime de aproximativ 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza variază între 165 și 660 mg pe zi administrată într-o singură priză imediat după masa de seară.

Tratamentul cu pregabalină cu eliberare prelungită pentru durerea neuropată poate fi inițiat cu o doză de 165 mg pe zi administrată într-o singură priză imediat după masa de seară și doza poate fi crescută la 330 mg o dată pe zi în decurs de o săptămână, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului. Doza maximă recomandată de pregabalină cu eliberare prelungită este de 660 mg o dată pe zi, imediat după masa de seară.

Sfaturi în cazul omiterii dozei

Este important ca pacientul să ia comprimatele în mod regulat, la aceeași oră în fiecare zi. Dacă pacientul omite o doză de Lusama, pacientul trebuie sfătuit să ia doza cât mai curând posibil și întotdeauna după ingerarea de alimente, cu excepția cazului în care este timpul pentru următoarea doză. În acest caz, pacientul trebuie sfătuit să nu ia doza omisă și pur și simplu să reia programul obișnuit de administrare a dozelor. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Trecerea de la formulări de pregabalină cu eliberare imediată la pregabalină cu eliberare prelungită
La trecerea de la pregabalină cu eliberare imediată la pregabalină cu eliberare prelungită, în ziua trecerii, pacientul trebuie sfătuit să ia doza de dimineață de pregabalină cu eliberare imediată așa cum i-a fost prescrisă și să inițieze tratamentul cu pregabalină cu eliberare prelungită după masa de seară.

Tabelul 1. Trecerea de la pregabalină cu eliberare imediată la pregabalină cu eliberare prelungită

Pregabalină cu eliberare imediată Doza zilnică totală (administrată în 2 sau 3 prize zilnice)	Pregabalină cu eliberare prelungită Doză (administrată o dată pe zi)
75 mg pe zi	82,5 mg/zi
150 mg pe zi	165 mg/zi
225 mg pe zi	247,5 mg/zi ^a
300 mg pe zi	330 mg/zi
450 mg pe zi	495 mg/zi ^b
600 mg pe zi	660 mg/zi ^c

^a 247,5 mg=3 X 82,5 mg comprimate luate o dată pe zi.

^b 495 mg=3 X 165 mg comprimate luate o dată pe zi.

^c 660 mg=2 X 330 mg comprimate luate o dată 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 minimum o săptămână (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Insuficiență renală

Administrarea comprimatelor de pregabalină cu eliberare prelungită nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei (CL_{cr}) mai mic de 30 ml/min sau care sunt supuși hemodializei. Având în vedere reacțiile adverse dependente de doză și deoarece pregabalina este eliminată în principal prin excreție renală, este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală redusă. 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 afectare a funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei (CL_{cr}), după cum se prezintă în Tabelul 2 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). Pacienții hemodializați trebuie tratați cu medicamente cu eliberare imediată. Medicul curant trebuie să

consulte Rezumatul caracteristicilor produsului aferent medicamentelor care conțin pregabalină cu eliberare imediată pentru îndrumări și recomandări privind dozele în cazul pacienților hemodializați.

Tabelul 2. Ajustarea schemei terapeutice cu pregabalină cu eliberare prelungită pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CL _{cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalină cu eliberare prelungită (mg/zi)			Schema terapeutică	
	Doza inițială (mg/zi)		Doza maximă (mg/zi)		
≥ 60 ml/min	165	330	495 ^a	660 ^b	O dată pe zi
30-60 ml/min	82,5	165	247,5 ^c	330	O dată pe zi
<30/hemodializă	Se administrează medicamente cu pregabalină cu eliberare imediată				

^a 495 mg=3 X 165 mg comprimate luate o dată pe zi

^b 660 mg=2 X 330 mg comprimate luate o dată pe zi

^c 247,5 mg=3 X 82,5 mg comprimate luate o dată pe zi

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pregabalinei 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 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalină din cauza scăderii funcției renale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Lusama trebuie luat imediat după masa de seară.

Comprimatul de Lusama trebuie înghițit întreg și nu trebuie divizat, zdrobit sau mestecat.

Comprimatul nu trebuie spart deoarece acest lucru ar putea afecta caracteristicile de eliberare prelungită (vezi pct. 5.2).

Lusama 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 cu diabet zaharat care au prezentat creștere ponderală 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, inclusiv 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)

În asociere cu tratamentul cu pregabalină, s-au raportat rar reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), care pot pune viața în

pericol sau pot fi letale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pregabalina trebuie retrasă imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

Amețeală, somnolență, pierderea conștiinței, 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 conștiinței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie avertizați să fie prudenți până când se obișnuiesc cu posibilele reacții adverse la medicament.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la un procent mai mare de pacienți tratați cu pregabalină, comparativ cu pacienții la care s-a administrat 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 la care s-a administrat placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

De asemenea, în cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost 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.

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, determinat de medicamentele administrate concomitent (de exemplu, antispastice), necesare în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalină pentru tratamentul acestei patologii.

Deprimare respiratorie

Au existat raportări de deprimare respiratorie severă în legătură cu utilizarea pregabalinei. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, utilizare concomitentă de sedative ale SNC și vârstnicii pot avea un risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. Pot fi necesare ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideație suicidară și comportament suicidar 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 suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut. S-au observat cazuri de

ideație suicidară și comportamente suicidare la pacienții tratați cu pregabalină în experiența după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Un studiu epidemiologic în care s-a utilizat un design de studiu autocontrolat (de comparare a perioadelor de tratament cu perioadele fără tratament la fiecare pacient) a indicat dovezi ale unui risc crescut de debut nou al comportamentului suicidar și de deces prin suicid la pacienții tratați cu pregabalină.

Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul apariției de semne ale ideației suicidare sau comportamentului suicidar. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideației suicidare și ale comportamentului suicidar și trebuie să fie luat în considerare un tratament adecvat. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu pregabalină în cazul apariției ideației suicidare și a comportamentului suicidar.

Scădere a funcției tractului gastro-intestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior (de exemplu, obstrucție intestinală, ileus paralytic, constipație) atunci când pregabalina a fost administrată concomitent cu medicamente care pot induce constipația, precum 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 administrate concomitent.

Utilizare concomitentă cu opioide

Se recomandă prudență în cazul prescrierii pregabalinei concomitent cu opioide din cauza riscului de deprimare a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control la utilizatorii de opioide, pacienții care au luat pregabalină concomitent cu un opioid au prezentat un risc crescut de deces asociat opioidelor, comparativ cu utilizarea opioidelor în monoterapie (riscul relativ ajustat [RRa], 1,68 [ÎI 95%, 1,19-2,36]). Acest risc crescut a fost observat la doze mici de pregabalină (≤ 300 mg, RRa 1,52 [ÎI 95%, 1,04-2,22]) și a existat o tendință pentru un risc mai mare la doze mari de pregabalină (>300 mg, RRa 2,51 [ÎI 95%, 1,24-5,06]).

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Pregabalina poate provoca dependență de medicament, care poate să apară la doze terapeutice. Au fost raportate cazuri de administrare incorectă, abuz și dependență. Pacienții cu antecedente de abuz de substanțe pot avea un risc mai mare de administrare incorectă, abuz și dependență de pregabalină, iar pregabalina trebuie utilizată cu precauție la astfel de pacienți. Înainte de a prescrie pregabalină, trebuie evaluat cu atenție riscul pacientului de administrare incorectă, abuz sau dependență.

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

Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, au fost observate simptome de întrerupere. Au fost raportate următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli. Apariția simptomelor de întrerupere după întreruperea administrării pregabalinei poate indica dependență de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre aceasta la începutul tratamentului. Dacă administrarea de pregabalină trebuie întreruptă, se recomandă ca acest lucru să fie făcut în mod treptat, în timp de minimum 1 săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.2).

În timpul administrării pregabalinei sau la scurt timp după întreruperea administrării pregabalinei, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere pot fi dependente de doză.

Encefalopatie

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Utilizarea pregabalinei în primul trimestru de sarcină poate provoca fătului malformații congenitale majore. Pregabalina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, exceptând cazul în care beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească 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, are 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 plasmatiche, 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 pregabalină și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxycodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale, s-a demonstrat că antidiabeticele orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ul pregabalinei.

Contraceptive orale, noretisteronă și/sau etinilestradiol

Administrarea concomitentă a pregabalinei cu contraceptivele orale noretisteronă 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 pregabalină concomitent cu opioide și/sau alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central (SNC). Pregabalina pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere induse 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 vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească 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 placentă la șobolan (vezi pct. 5.2). Pregabalina poate traversa placentă la om.

Malformații congenitale majore

Datele obținute în urma unui studiu observațional din țările nordice care a inclus peste 2 700 de sarcini cu expunere la pregabalină în primul trimestru au demonstrat o răspândire mai ridicată a malformațiilor congenitale majore (MCM) în grupa copiilor (vii sau născuți morți) expuși la pregabalină, față de grupa copiilor fără expunere (5,9% față de 4,1%).

Riscul de MCM în rândul grupei copiilor cu expunere la pregabalină în primul trimestru a fost puțin mai mare, față de cel al populației fără expunere (rata de răspândire ajustată și ÎI 95%: 1,14 (0,96-1,35)) și comparativ cu populația expusă la lamotrigină (1,29 (1,01-1,65)) sau la duloxetină (1,39 (1,07-1,82)).

Analizele efectuate asupra malformațiilor specifice au demonstrat riscuri mai mari de malformații ale sistemului nervos, ochiului, fantelor oro-faciale, malformații urinare și malformații genitale, însă numărul a fost redus și estimările imprecise.

Pregabalina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesară (beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Pregabalina se excretă în laptele uman (vezi pct. 5.2). Nu se cunoaște efectul pregabalinei asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pregabalină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

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

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

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

Pregabalina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Lusama poate determina amețeală 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

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8 900 pacienți cu expunere la pregabalină, dintre care peste 5 600 au fost implicați în studii dublu-orb controlate cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală 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 pregabalină și de 5% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalină au fost amețeala și somnolența.

În Tabelul 3 de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo și la mai mult de un pacient sunt prezentate pe clase și frecvență [foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1 000 și <1/100), rare

(>1/10 000 și <1/1 000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvență necunoscută (care 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.

Tabelul 3. Reacțiile adverse la pregabalină

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, dispoziție depresivă, stare de exaltare, <i>agresivitate</i> , labilitate emoțională, depersonalizare, gășirea cu dificultate a cuvintelor, vise anormale, libido crescut, anorgasmie, apatie
Rare	Dezinhibiție, comportament suicidar, ideateie suicidară
Cu frecvență necunoscută	<i>Dependență de medicament</i>
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeală, 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 conștiinței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețeală ortostatică (posturală), tremor intenționat, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, ageuzie, stare generală de rău
Rare	<i>Convulsii</i> , parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încetșoșată, diplopie
Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări vizuale, tumefiere oculară, afectare a câmpului vizual, reducere a acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fropsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Rare	<i>Pierdere a vederii, keratită, oscilopsie, modificare marcată a percepției vizuale, midriază, strabism, perceperea de imagini strălucitoare</i>
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungire a intervalului QT</i> , 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	<i>Edem pulmonar</i> , constricție la nivelul gâtului
Cu frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături, greață, constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	Ascită, pancreatită, <i>umflare a limbii</i> , disfagie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice*
Rare	Icter
Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>
Rare	<i>Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson</i> , transpirații reci
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Crampe musculare, artralgi, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialgii, 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

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale creatinfosfokinazei, creștere a valorilor glicemiei, scădere a numărului de trombocite, creștere a creatininemiei, scădere a potasemiei, scădere a greutateii 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 la unii pacienți. Au fost menționate următoarele reacții: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli. Aceste simptome pot indica dependența la medicament. 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 al pregabalinei observat în cinci studii la copii și adolescenți la pacienți cu convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară (un studiu cu privire la siguranță și eficacitate, cu durata 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 privind farmacocinetica și tolerabilitatea, n=65; și două studii de continuare cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, n=54 și n=431) a fost similar cu cel observat în studiile la adulți, la pacienți cu epilepsie. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durata de 12 săptămâni la tratamentul cu pregabalină au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate și rinofaringită. 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 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Tratamentul supradozajului cu pregabalină trebuie să includă măsuri generale de susținere și, dacă este necesar, poate include hemodializă (vezi pct. 4.2 Tabelul 2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, alte analgezice și antipiretice, gabapentinoide, codul ATC: N02BF02

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.

Eficacitate și siguranță 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.

Eficacitatea și siguranța pregabalinei cu eliberare prelungită au fost demonstrate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu inactiv, cu doze multiple, cu trei brațe paralele, în care pregabalina sub formă de comprimate cu eliberare prelungită (medicamentul testat) a fost comparată cu placebo și medicamentul de referință cu eliberare imediată, pregabalină capsule, la 453 de pacienți adulți cu neuropatie diabetică periferică. Acesta a fost un studiu cu durata de tratament de 13 săptămâni, în care pacienților li s-a administrat o doză inițială de 165 mg, care a fost titrată ulterior până la doza maximă de 660 mg. Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost modificarea scorului mediu săptămânal al durerii de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului. Media \pm AS a modificării scorului mediu săptămânal al durerii de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului pentru grupul cu medicamentul testat, grupul cu medicamentul de referință și grupul cu placebo a fost -3,43, -3,49 și, respectiv, -3,04. Reducerea observată a scorului mediu săptămânal al durerii a fost comparabilă între comprimatele de pregabalină cu eliberare prelungită și grupul cu medicamentul de referință. A fost observată o diferență semnificativă statistic atât pentru medicamentul testat, cât și pentru medicamentul de referință față de placebo.

Criteriul final de evaluare secundar reprezentând procentul de pacienți cu o reducere cu 30% a scorului mediu săptămânal al durerii în studiul de fază III a fost de 87,07%, 87,70% și, respectiv, 76,86% pentru pregabalină comprimate cu eliberare prelungită, medicamentul de referință și placebo. S-a constatat că această diferență este semnificativă statistic atât pentru medicamentul testat, cât și pentru medicamentul de referință față de placebo.

Pregabalina a fost studiată în cadrul a 10 studii clinice controlate, pe o perioadă mai mare de 13 săptămâni, cu o schemă de administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu o schemă de administrare de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele 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 pregabalină și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat 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 pregabalină și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat

placebo. Pentru pacienții care au dezvoltat somnolență, frecvența răspunsului a fost de 48% în grupul de tratament cu pregabalina și de 16% în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu pregabalina și la 7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pregabalina cu eliberare prelungită are o farmacocinetică liniară cu creșteri proporționale cu doza ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}) și ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC) de la 82,5 la 660 mg/zi. După administrarea repetată, starea de echilibru este atinsă în aproximativ 72-96 de ore.

Pregabalina cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi după masa de seară are ASC echivalentă și C_{max} mai mică față de o doză comparativă de pregabalina (Tabelul 4). Variabilitatea C_{max} și ASC pentru pregabalina cu eliberare prelungită este mai mică sau egală cu 25%.

Tabelul 4 Farmacocinetica la starea de echilibru pentru pregabalina cu eliberare prelungită 330 mg o dată pe zi și pregabalina 150 mg de două ori pe zi

	Pregabalina cu eliberare prelungită O dată pe zi	Pregabalina BID
N	16	16
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	3851,11	4066,97
$T_{max,ss}$ (h)	12,0 (5,0-14,0)	3,0 (1,25 – 4,00)
$ASC_{tau,ss}$ (ng h/ml)	59501,12	58196,62

Notă: Media geometrică (%CV) pentru $ASC_{tau,ss}$, $C_{max,ss}$, mediană (interval) pentru $T_{max,ss}$
 $ASC_{tau,ss}$ = aria de sub curba concentrației plasmatice în timpul intervalului de dozare la starea de echilibru;
 BID=o dată la 12 ore; $C_{max,ss}$ = concentrația maximă la starea de echilibru; N=numărul de subiecți; $T_{max,ss}$ = timpul până la concentrațiile maxime.

Absorbție

Pregabalina este absorbită din intestinul subțire și din colonul proximal. Absorbția pregabalinei cu eliberare prelungită este liniară și proporțională cu doza.

Biodisponibilitatea pregabalinei cu eliberare prelungită este redusă dacă acesta este administrată pe nemâncate. Valoarea ASC este cu aproximativ 30-50% mai mică atunci când pregabalina cu eliberare prelungită este administrată pe nemâncate, comparativ cu administrarea după masa de seară.

Când pregabalina cu eliberare prelungită este administrată după o masă de seară la care se consumă 800-1 000 de calorii (50% grăsimi, 20% proteine, 30% carbohidrați), concentrațiile plasmatice maxime mediane apar la 8 ore.

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 litri/kg. Pregabalina nu se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

La om, pregabalina prezintă o metabolizare neglijabilă. După administrarea unei doze de pregabalina marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită 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 R-enantiomer.

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 la subiecții cu funcție renală normală. 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 afectare a funcției renale sau cei care efectuează ședințe de hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 2).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica pregabalinei este liniară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalina este mică (<20%). Farmacocinetica în cazul administrării de doze repetate este predictibilă din datele obținute în cazul utilizării de doze unice. 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 principală de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor, iar după efectuarea ședințelor de hemodializă sunt necesare doze suplimentare (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pregabalinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de vârstă: 1-23 luni, 2-6 ani, 7-11 ani și 12-16 ani), la valori ale dozelor de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg și zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

În general, la pacienții copii și adolescenți, după administrarea orală a pregabalinei în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost similar la toate grupele de vârstă și a fost de 0,5 până la 2 ore după administrarea dozei.

Parametrii C_{max} și ASC ai pregabalinei au crescut liniar cu creșterea dozei în cadrul fiecărei grupe de vârstă. ASC a fost mai mică cu 30% la pacienții copii cu o greutate mai mică de 30 kg, datorită unui clearance ajustat cu greutatea corporală crescut, de 43%, la acești pacienți în comparație cu pacienții cu o greutate ≥ 30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost, în medie, de 3-4 ore la pacienții copii cu vârsta de până la 6 ani și de 4-6 ore la cei cu vârsta de 7 ani și mai mare.

Analiza farmacocinetică populațională a arătat faptul că clearance-ul creatininei constituie o covariabilă semnificativă a clearance-ului oral al pregabalinei, greutatea corporală este o covariabilă semnificativă a volumului aparent de distribuție după administrarea orală, iar aceste relații sunt similare la pacienții copii și adolescenți și cei adulți.

Farmacocinetica pregabalinei la pacienții cu vârsta mai mică de 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Vârstnici

Clearance-ul pregabalinei tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere a clearance-ului oral al pregabalinei este paralelă cu scăderea clearance-ului creatininei, asociată cu înaintarea în vârstă. Reducerea dozelor de pregabalină poate fi necesară la pacienți cu funcție renală compromisă din cauza vârstei (vezi pct. 4.2 Tabelul 2).

Mame care alăptează

Farmacocinetica dozei de pregabalină 150 mg, administrată o dată la 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la 10 femei care alăptau, aflate la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea a avut o influență mică sau nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei. Pregabalina s-a excretat în laptele uman, cu concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 76% față de cele din plasma maternă. În cazul femeilor cărora li s-au administrat doza de 300 mg pe zi sau doza maximă de 600 mg pe zi, doza estimată pentru sugar, transferată din laptele matern (presupunând un consum de lapte mediu de 150 ml/kg și zi) a fost de 0,31 mg/kg și zi, respectiv, 0,62 mg/kg și zi. Aceste doze estimate sunt de aproximativ 7% din doza maternă zilnică totală, calculând în mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică efectuate la animale, pregabalina a fost bine tolerată 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 pregabalină, 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 pregabalină, cu durata 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 pregabalină 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 >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

Nucleul comprimatului:

Hipromeloză
Hidroxipropilceluloză (E 463)
Copolimer metacrilat butilat (E 1205)
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu (E 470b)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Învelișul comprimatului:

Lusama 82,5 mg
Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talc (E 553b)

Lusama 165 mg
Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

Lusama 330 mg
Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)

Cerneală de inscripționare

Shellac 45% în alcool etilic
Oxid negru de fer (E 172)
Propilenglicol (E 1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Lusama 82,5 mg

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Lusama 165 mg și Lusama 330 mg

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton care conține un flacon de culoare albă din PEÎD, rotund, cu orificiu larg și cu capac alb cu sistem de protecție pentru copii, cu linie de sigiliu și desicant.

Ambalaj original cu 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Desicantul nu trebuie înghițit.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10, Wittenau
13435 Berlin
Germania

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15373/2024/01

15374/2024/01

15375/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024