

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Vivanta, 75 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Vivanta, 150 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Vivanta, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 75 mg pregabaliny.
Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg pregabaliny.
Każda twarda kapsułka zawiera 300 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Pregabalin Vivanta, 75 mg
Pomarańczowe wieczko i biały korpus kapsułki, rozmiar 4, z czarnym napisem „PGBN 75” na korpusie, wypełnione białym lub białawym proszkiem.

Pregabalin Vivanta, 150 mg
Białe wieczko i biały korpus kapsułki, rozmiar 2, z czarnym napisem „PGBN 150” na korpusie kapsułki, wypełnione białym lub białawym proszkiem.

Pregabalin Vivanta, 300 mg
Pomarańczowe wieczko i biały korpus kapsułki, rozmiar 0, z czarnym napisem „PGBN 300” na korpusie kapsułki, wypełnione białym lub białawym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny

Produkt leczniczy Pregabalin Vivanta jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Padaczka

Produkt leczniczy Pregabalin Vivanta wskazany jest w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt leczniczy Pregabalin Vivanta wskazany jest w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder – GAD) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Ból neuropatyczny

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.

Padaczka

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg na dobę można osiągnąć po kolejnym tygodniu.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz tolerancji, dawkę tę po 1 tygodniu leczenia można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Po upływie jeszcze jednego tygodnia można wprowadzić dawkę maksymalną 600 mg na dobę.

Przerwanie leczenia pregabalina

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną w razie konieczności przerwania leczenia pregabalina należy dokonywać tego stopniowo przez okres co najmniej 1 tygodnia niezależnie od wskazania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej. Ze względu na fakt, że klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

$$CL_{cr} (mL/min) = \left(\frac{1,23 \times [140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy } (\mu\text{mol/L})} \right) \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów dializowanych dobową dawkę pregabaliny powinna być dostosowana do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, pacjent powinien otrzymywać dodatkową dawkę bezpośrednio po każdym czterogodzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL_{cr}) (mL/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny*		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥ 60	150	600	BID lub TID

≥ 30 - < 60	75	300	BID lub TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	Raz na dobę lub BID
< 15	25	75	Raz na dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25	100	Dawka pojedyncza ⁺

TID = 3 razy na dobę

BID = 2 razy na dobę

* Całkowita dawka dobową (mg/dobę) powinna być podzielona według schematu dawkowania

⁺ Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz u młodzieży (12-17 lat) nie zostały określone. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w wieku podeszłym

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego. Jest on wyłącznie przeznaczony do przyjmowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z cukrzycą

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabalina, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalina należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs)

W związku z leczeniem pregabalina rzadko notowano SCARs, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub powodować zgon. W momencie przepisywania leku należy pacjenta poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy

natychmiast przerwać stosowanie pregabaliny i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne

Leczenie pregabalina było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku

W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabalina niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustępował w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabalina niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabalina po opanowaniu napadów pregabalina wprowadzoną jako leczenie wspomagające.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalina. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabalina wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalina należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może prowadzić do ustąpienia objawów.

Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. leków przeciwpadaczkowych) niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę w przypadku zapisywania pregabaliny takim pacjentom.

Myśli i zachowania samobójcze

Zgłaszano myśli i zachowania samobójcze u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych pregabalina stwierdzano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym metodykę opartą na

samokontroli (ang. *self-controlled study design*) (porównującym okresy leczenia z okresami przerw w leczeniu u danej osoby) potwierdzono u pacjentów leczonych pregabaliną istnienie zwiększonego ryzyka nowych zachowań samobójczych i śmierci w wyniku samobójstwa

Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawiają się oznaki myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią myśli i zachowania samobójcze, należy rozważyć przerwanie leczenia pregabaliną.

Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalinę z produktami leczniczymi, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólowe. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

Jednoczesne stosowanie z opioidami

Zaleca się ostrożność podczas przepisywania pregabaliny jednocześnie z opioidami ze względu na ryzyko wystąpienia depresji OUN (patrz punkt 4.5). W badaniu kontrolnym dotyczącym osób zażywających opioidy pacjenci, którzy przyjmowali pregabalinę jednocześnie z opioidem, mieli zwiększone ryzyko śmierci związanej z opioidami w porównaniu do samego stosowania opioidów (skorygowany iloraz szans [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19-2,36]). To zwiększone ryzyko zaobserwowano przy niskich dawkach pregabaliny (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04-2,22]), a tendencja do większego ryzyka przy wysokich dawkach pregabaliny (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24-5,06]).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Stosowanie pregabaliny może powodować uzależnienie od leku mogące wystąpić przy dawkach terapeutycznych. Zgłaszano przypadki nadużywania oraz niewłaściwego stosowania. Pacjenci, którzy w przeszłości nadużywali substancji psychoaktywnych, mogą być bardziej narażeni na niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od pregabaliny i u takich pacjentów ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przed przepisaniem pregabaliny pacjentowi należy dokładnie ocenić u niego ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Pacjentów leczonych pregabaliną należy monitorować pod kątem objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny, takich jak rozwój tolerancji na lek, zwiększanie dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środka uzależniającego.

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabaliną obserwowano objawy odstawienia. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, drgawki, nadmierna potliwość i zawroty głowy. Wystąpienie objawów odstawienia po zaprzestaniu leczenia pregabaliną może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. W razie konieczności zaprzestania leczenia pregabaliną zaleca się stopniowe jej odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania pregabaliny lub krótko po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy i napady padaczkowe typu *grand mal*.

Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

Encefalopatia

Zgłaszano przypadki encefalopatii, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Stosowanie produktu leczniczego Pregabalin Vivanta w pierwszym trymestrze ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Pregabaliny nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści z leczenia dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pregabalina jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w moczu, tak więc jej metabolizm u ludzi nie ma istotnego znaczenia (< 2% dawki jest usuwane w moczu w postaci metabolitów), *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków, nie wiąże się z białkami osocza i jest mało prawdopodobne, by wywoływała lub podlegała interakcjom farmakokinetycznym.

Badania *in vivo* i analiza farmakokinetyczna populacji

W badaniach *in vivo* nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy pregabalina a fenytoina, karbamazepina, kwasem walproinowym, lamotrygina, gabapentyna, lorazepamem, oksykodonem lub etanolem. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, diuretyki, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramata nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens pregabaliny.

Doustne leki antykonieczny, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykonieczny noretysteronu i (lub) etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym żadnej z tych substancji.

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki oraz śmierci pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina wraz z opioidami i (lub) innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u pacjentów w wieku podeszłym

Nie prowadzono swoistych badań dotyczących farmakodynamicznych interakcji u ochotników w wieku podeszłym. Interakcje z innymi lekami badano wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykonieczny

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykonieczny w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że u szczurów pregabalina przenika przez łożysko (patrz punkt 5.2). Pregabalina może przenikać przez łożysko u ludzi.

Poważne wady wrodzone

Dane z badania obserwacyjnego prowadzonego w krajach skandynawskich, obejmującego ponad 2700 ciąż narażonych na pregabalina w pierwszym trymestrze, wykazały częstsze występowanie ciężkich wad wrodzonych (ang. *major congenital malformation*, MCM) w populacji dzieci (żywych lub

martwo urodzonych) narażonych na pregabalinę niż w populacji dzieci, które nie były na nią narażone (5,9% w porównaniu z 4,1%).

Ryzyko MCM w populacji dzieci narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze ciąży było nieco wyższe niż w populacji nienarażonej [skorygowany współczynnik zapadalności i 95% przedział ufności: 1,14 (0,96-1,35)] oraz w populacjach narażonych na lamotryginę [1,29 (1,01-1,65)] lub duloksetynę [1,39 (1,07-1,82)].

Analizy poszczególnych wad rozwojowych wykazały większe ryzyko wad rozwojowych układu nerwowego i oka, rozszczepów ustno-twarzowych oraz wad rozwojowych dróg moczowych i narządów płciowych, choć liczbowo wartości te były niewielkie, a szacunki nieprecyzyjne.

Produktu leczniczego Pregabalin Vivanta nie należy stosować w okresie ciąży (chyba że oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych na temat wpływu pregabaliny na płodność kobiet.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg na dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne poczynionych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pregabalina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może wywoływać zawroty głowy i senność i z tego powodu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy ten produkt leczniczy nie wpływa na ich zdolność wykonywania tychże czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8 900 pacjentów, którzy otrzymywali lek, z tego ponad 5 600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W tabeli 2, poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta według klasy i częstości ich występowania bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do

< 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych.

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN, zwłaszcza senności (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli pismem pochylm przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Nastój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido
Niezbyt często	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, agresja, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, nietypowe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie, zachowania samobójcze, myśli samobójcze
Częstość nieznana	<i>Uzależnienie od leku</i>
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, senność, bóle głowy
Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi,
letarg	
Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, utrata przytomności, nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne, zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, złe samopoczucie

Rzadko	Drgawki, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia, zespół parkinsonowski
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
Rzadko	Utrata wzroku, zapalenie rogówki, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, zastoinowa niewydolność serca
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa
Rzadko	Obrzęk płuc, uczucie ucisku w gardle
Częstość nieznana	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczką
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, wirusowe zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, świąd
Rzadko	<i>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona</i> , zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Skurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręczy
Niezbyt często	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi,

	sztywność mięśni
Rzadko	Rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, retencja moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi
Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyt często	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, obrzęk twarzy, ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie

Badania diagnostyczne

Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

* Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT) oraz aminotransferazy asparaginowej (ASPAT).

Obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. Objawy te mogą wskazywać na uzależnienie od leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Oдноśnie przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w pięciu badaniach pediatrycznych u pacjentów z napadami padaczkowymi ogniskowymi (częściowe), z lub bez napadów wtórnych uogólnionych (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 4 lat, n=175; badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; oraz dwa roczne badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54 i n=431) był podobny do występującego w badaniach u pacjentów dorosłych z padaczką. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w 12-tygodniowym badaniu podczas leczenia pregabalina były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększony apetyt, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w 14-dniowym badaniu z zastosowaniem pregabaliny to senność, zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój. Zgłaszano także występowanie napadów drgawkowych.

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

Leczenie przedawkowania pregabaliny powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym i, w razie potrzeby, zastosowaniu hemodializy (patrz punkt 4.2, Tabela 1).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.
Kod ATC: N03AX16

Substancja czynna – pregabalina, to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) [kwas(S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy].

Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha_2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ból neuropatyczny

W badaniach wykazano skuteczność leku w neuropatii cukrzycowej, neuralgii po przebytych pólpaściu i urazie rdzenia kręgowego. Nie przeprowadzono badań na innych modelach bólu neuropatycznego.

Pregabalina była oceniana w 10 kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 13 tygodni z zastosowaniem dawkowania dwa razy na dobę (BID) i do 8 tygodni z zastosowaniem dawkowania trzy razy na dobę (TID). Ogólnie profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni w bólu neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia i utrzymywało się przez cały okres badania.

W kontrolowanych badaniach klinicznych w obwodowym bólu neuropatycznym 35% pacjentów leczonych pregabalina i 18% pacjentów przyjmujących placebo wyraziło poprawę o 50% w wynikach skali bólu. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano u 33%

pacjentów przyjmujących pregabalinę i 18% pacjentów przyjmujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, poprawę obserwowano u 48% pacjentów leczonych pregabalina i u 16% przyjmujących placebo.

W kontrolowanym badaniu klinicznym w ośrodkowym bólu neuropatycznym u 22% pacjentów leczonych pregabalina i u 7% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono poprawę w punktowej ocenie nasilenia bólu o 50%.

Padaczka

Terapia skojarzona

Pregabalina była oceniana w 3 kontrolowanych badaniach klinicznych, trwających 12 tygodni, w których podawano lek według schematów dawkowania BID lub TID. Ogólnie, profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniach farmakokinetyki i tolerancji, obejmujące pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) z napadami częściowymi były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat oraz 14-dniowe badanie kontrolowane placebo z udziałem 175 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 4 lat, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny stosowanej w leczeniu wspomagającym napadów częściowych oraz 2 rocznych otwartych badań bezpieczeństwa obejmujących 54-osobową i 431-osobową grupę dzieci i młodzieży z padaczką, w wieku od 3 miesięcy do 16 lat, wskazują, że działania niepożądane, takie jak gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych występowały częściej niż w badaniach u dorosłych z padaczką (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

W 12-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pacjentów pediatrycznych (4 do 16 lat) przydzielono do grupy otrzymującej pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 150 mg/dobę), pregabalina w dawce 10 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) lub placebo. Odsetek osób z co najmniej 50% zmniejszeniem napadów częściowych w porównaniu do wartości wyjściowej wyniósł 40,6% pacjentów leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc. na dobę (p=0,0068 vs. placebo), 29,1% pacjentów leczonych pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę (p=0,2600 vs placebo) i 22,6% dla osób otrzymujących placebo.

W 14-dniowym badaniu kontrolowanym placebo, dzieciom (w wieku od 1 miesiąca do 4 lat) przypisano pregabalina w dawce 7 mg/kg mc. na dobę, pregabalina w dawce 14 mg/kg mc. na dobę lub placebo. Mediana częstości napadów 24-godzinnych na początku i na końcowej wizycie wynosiła odpowiednio 4,7 i 3,8 dla pregabaliny 7 mg/kg mc. na dobę, 5,4 i 1,4 dla pregabaliny 14 mg/kg mc. na dobę oraz 2,9 i 2,3 dla placebo. Pregabalina 14 mg/kg mc. na dobę znacznie zmniejszyła częstotliwość napadów częściowych po transformacji logarytmicznej w porównaniu z placebo (p=0,0223); pregabalina 7 mg/kg mc. na dobę nie wykazała poprawy w porównaniu z placebo.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *primary generalized tonic-clonic*, PGTC), 219 badanych (w wieku od 5 do 65 lat, w tym 66 w wieku od 5 do 16 lat) przypisano do grupy leczonych jako terapię wspomagającą pregabalina w dawce 5 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 300 mg/dobę), leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) albo do grupy otrzymującej placebo jako terapię wspomagającą. Odsetek pacjentów, u których częstość napadów PGTC zmniejszyła się o co najmniej 50%, wynosił w grupie leczonej pregabalina w dawce 5 mg/kg

mc. na dobę, pregabalina w dawce 10 mg/kg mc. na dobę oraz w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio, 41,3%, 38,9% i 41,7%.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)

Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym lek podawano według schematu dawkowania BID. Nie wykazano równoważności pregabaliny względem lamotryginy w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6-miesięczny okres wolny od napadów drgawek. Pregabalina i lamotrygina były podobnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Pregabalina była oceniana w 6 kontrolowanych badaniach trwających 4-6 tygodni, w 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, a także w badaniu długookresowym, dotyczącym zapobiegania nawrotom objawów zaburzenia z 6-miesięczną fazą prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby.

Zmniejszenie nasilenia objawów GAD określane za pomocą skali oceny lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) zaobserwowano w pierwszym tygodniu leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych (trwających 4-8 tygodni) poprawa o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowana była u 52% pacjentów leczonych pregabalina i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabalina niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3 600 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne (obejmujące badania ostrości widzenia, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono zmniejszenie ostrości widzenia u 6,5% pacjentów leczonych pregabalina i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabalina i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabalina i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z bólem przewlekłym.

Wchłanianie

Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi $\geq 90\%$ i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 24 do 48 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona, jeśli lek podawany jest wraz z pokarmem, co powoduje zmniejszenie C_{max} o około 25-30% i opóźnienie t_{max} o około 2,5 godziny. Podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma jednak istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

Dystrybucja

W badaniach przedklinicznych pregabalina przenikała przez barierę krew-mózg u myszy, szczurów i małp. Pregabalina przenika przez łożysko u szczurów i jest obecna w mleku karmiących samic. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,56 l/kg. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie, około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci niezmienionej pregabaliny. N-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano przechodzenia form racemicznych pregabaliny z S-enancjomeru do R-enancjomeru.

Eliminacja

Pregabalina jest wydalana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji pregabaliny wynosi 6,3 godziny. Klirensy: osoczowy i nerkowy pregabaliny są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 Zaburzenie czynności nerek).

Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość lub nieliniowość

W zalecanym zakresie dawek dobowych farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa. Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce leku są małe (< 20%). Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych jest przewidywalna i można ją określić na podstawie danych uzyskanych po podaniu dawki jednorazowej. Dlatego nie ma potrzeby rutynowego monitorowania stężenia pregabaliny w osoczu.

Płeć

Badania kliniczne wskazują, że płeć nie wpływa w sposób istotny klinicznie na stężenia pregabaliny w osoczu.

Zaburzenie czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas zabiegu hemodializy (po 4-godzinnym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że lek jest eliminowany głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, po zabiegu hemodializy zaś należy podać dawkę dodatkową (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci niezmienionej w moczu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać stężenia pregabaliny w osoczu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc. na dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 i od 12 do 16 lat), w badaniu farmakokinetyki i tolerancji.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabaliny w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki.

Wartości C_{max} i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększoną dawką w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC było mniejsze o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥ 30 kg.

Czas półtrwania pregabaliny w fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat oraz od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabaliny po podaniu doustnym, masa ciała była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Nie ustalono farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Pacjenci w wieku podeszłym

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. Może być zatem wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny u pacjentów, u których doszło do związanego z wiekiem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Kobiety karmiące piersią

Farmakokinetykę pregabaliny w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin (300 mg na dobę) zbadano u 10 kobiet w okresie laktacji, będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Laktacja miała niewielki (lub żaden) wpływ na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina przenikała do mleka matki, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem matki (zakładając średnie dobowe spożycie mleka 150 mL/kg mc. na dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg na dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc. na dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg na dobę - 0,62 mg/kg mc. na dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek stosowanych klinicznie. W badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonych u szczurów i małp obserwowano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w postaci zmniejszenia aktywności, nadmiernej aktywności i ataksji. Po długotrwałej ekspozycji na pregabalinę w dawkach 5-krotnie lub więcej przekraczających średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych często obserwowano zwiększoną częstość zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów ani królików. Toksyczność względem płodów u szczurów i królików obserwowano jedynie po podaniu dawek istotnie większych od tych stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności prenatalnej i pourodzeniowej pregabalina wywoływała zaburzenia rozwojowe u młodych szczurów przy ekspozycji > 2 razy większej od maksymalnej, zalecanej ekspozycji u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający, i objawiał się wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano za bez znaczenia klinicznego bądź mające minimalne znaczenie kliniczne.

W serii testów przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* pregabalina nie była genotoksyczna.

U szczurów i myszy przeprowadzono dwuletnie badania karcynogenności pregabaliny. Nie obserwowano występowania guzów u szczurów po ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią

ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów po ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, a po większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego (*haemangiosarcoma*). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłónka. W obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

Rodzaje toksyczności nie różniły się jakościowo w grupie młodych szczurów i szczurów dorosłych, jakkolwiek młode szczury są bardziej wrażliwe na działanie leku. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano objawy kliniczne dotyczące OUN - nadreaktywność i bruksizm, a także zmiany we wzrastaniu (przejściowe zahamowanie tempa zwiększenia masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5-krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi. U młodych szczurów 1-2 tygodnie po ekspozycji na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą ekspozycję u ludzi obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po ekspozycji efekt ten nie był widoczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Mannitol (E 421)

Talk

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko dla 75 mg i 300 mg)

Żelatyna

Woda oczyszczona

Tusz:

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

Potasu wodorotlenek (E 525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aclar/Aluminium lub blister z folii Aluminium/PVC/PVdC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 21, 56, 70, 84, 100 i 112 twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praga 9
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

75 mg - 25515
150 mg - 25516
300 mg - 25517

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-08-26
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2023-12-08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-02-05