

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brieka, 75 mg, kapsułki, twarde
Brieka, 150 mg, kapsułki, twarde
Brieka, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Brieka, 75 mg
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.

Brieka, 150 mg
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.

Brieka, 300 mg
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka 75 mg jest biało-pomarańczowa, o wielkości 4 (14,5 mm), z oznakowaniem „PGB 75” czarnym tuszem na korpusie kapsułki.

Kapsułka 150 mg jest biała, o wielkości 2 (18 mm), z oznakowaniem „PGB 150” czarnym tuszem na korpusie kapsułki.

Kapsułka 300 mg jest biało-pomarańczowa, o wielkości 0 (21,5 mm), z oznakowaniem „PGB 300” czarnym tuszem na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

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

Zaburzenia lękowe uogólnione

Produkt leczniczy Brieka jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (*Generalised Anxiety Disorder* — GAD) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawek wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Padaczka

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od tolerancji i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć po tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Maksymalną dawkę dobową 600 mg można osiągnąć po kolejnym tygodniu leczenia.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zakres dawek wynosi od 150 do 600 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od tolerancji i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, po tygodniu leczenia dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia leczenia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Maksymalną dawkę dobową 600 mg można osiągnąć po kolejnym tygodniu leczenia.

Przerwanie leczenia pregabaliną

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

Zaburzenie czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego w postaci niezmienionej, głównie poprzez wydalanie nerkowe. Ponieważ klirens pregabalin jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), dawkę u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszać indywidualnie, zgodnie z klirensiem kreatyniny (CL_{kr}), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów poddawanych hemodializie dobową dawkę pregabalinę powinna być dostosowana do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej pacjent powinien otrzymywać dawkę uzupełniającą bezpośrednio po każdym 4-godzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Dostosowanie dawki pregabalinę w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL_{kr}) (ml/min)	Całkowita dobową dawkę pregabalinę*		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥ 60	150	600	BID lub TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID lub TID
$\geq 15 - < 30$	25 – 50**	150	Raz na dobę lub BID
< 15	25**	75	Raz na dobę
Uzupełniająca dawka pregabalinę podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25**	100	Dawka pojedyncza+

TID = 3 dawki podzielone

BID = 2 dawki podzielone

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

**Nie wydano pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Brieka, 25 mg, kapsułki. Ta dawka może być dostępna w innych produktach leczniczych z pregabaliną.
+ Dawka uzupełniająca to pojedyncza dodatkowa dawka

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Brieka u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Brieka można przyjmować podczas posiłku lub poza posiłkami. Produkt leczniczy Brieka jest przeznaczony wyłącznie 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 pregabaliną, mogą wymagać dostosowania dawek produktów leczniczych zmniejszających glikemię.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak: obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

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

Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 klinicznych, wśród pacjentów leczonych pregabaliną stwierdzono większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków objaw ten ustąpił wraz z kontynuacją leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania obniżonej ostrości wzroku i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną 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 produktu leczniczego do obrotu zgłaszano również występowanie działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym utratę wzroku, niewyraźne widzenie lub inne zmiany ostrości wzroku, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i w niektórych przypadkach to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych dotyczących odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabalina, po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące zdarzenia: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, wskazujące na uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

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

Przerwanie długotrwałego leczenia pregabalina: dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

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. U tych pacjentów pregabalina należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować ustąpienie objawów.

Myśli i zachowania samobójcze

Zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych 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, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem pregabaliny.

Z tego względu należy obserwować pacjentów w celu wykrycia oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych.

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 pregabalina z produktami leczniczymi, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz obserwować tych pacjentów w kierunku objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji na lek, zwiększania dawki, zachowanie nakierowane na poszukiwanie środka uzależniającego).

Encefalopatia

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

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 interakcje farmakokinetyczne lub im ulegała.

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, leki moczopędne, insulina, fenobarbital, tiagabina i topirammat nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens pregabaliny.

Doustne środki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

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

Produkty działające na ośrodkowy układ nerwowy

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu. W kontrolowanych badaniach klinicznych wielokrotne podawanie doustnych dawek pregabaliny wraz z oksykodonem, lorazepamem lub etanolem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na oddychanie. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina wraz z 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 podeszłym wieku

Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych u ochotników w podeszłym wieku. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ponieważ potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Brieka nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to konieczne (jeśli korzyści dla matki znacznie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodka/niemowlęcia nie jest znany. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać leczenie pregabalina, 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/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 rozrodczość. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozrodczość i rozwój. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brieka może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brieka może wywoływać zawroty głowy i senność i z tego powodu może mieć wpływ 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 produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabalina obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, z których ponad 5600 osób brało udział w badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane. We wszystkich kontrolowanych badaniach klinicznych wskaźnik przerwania terapii 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 przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta, zgodnie z klasyfikacją i częstością 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)]. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

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 ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli dodatkowe reakcje zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wyszczególniono kursywą.

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	nastrój 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, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	odhamowanie
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często	zawroty głowy, senność, bóle głowy
Często	ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenie, zaburzenia mowy, amnezja, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg
Niezbyt często	omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, utrata przytomności, nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, położeniowe 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
Zaburzenia oka Często	nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	utrata widzenia obwodowego, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, obniżenie ostrości wzroku, ból oka,

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Rzadko	niedowidzenie, wrażenie błysków, zespół suchego oka, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka 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, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, uczucie zimna w kończynach
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
Zaburzenia żołądka i jelit Często	wymioty, nudności, zaparcia, 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 skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często	wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, świąd
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi
Niezbyt często	obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Rzadko	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyst często	nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	niewydolność nerek, skąpomocz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często	zaburzenia erekcji
Niezbyst 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 nadmiernej ilości alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyst często	uogólniony obrzęk, obrzęk twarzy, ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne Często	zwiększenie masy ciała
Niezbyst często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	zmniejszenie liczby krwinek białych

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych objawów.

Przerwanie długotrwałego leczenia pregabalina: dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia może być zależne od dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w dwóch badaniach u populacji pediatrycznej (badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; trwająca 1 rok otwarta kontynuacja badania mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach z udziałem dorosłych (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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój ruchowy. Drgawki były również zgłaszane.

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

Leczenie przedawkowania pregabaliny powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym oraz, 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 [kwas (S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy].

Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha_2\text{-}\delta$) kanałów wapniowych zależnych od potencjału w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Padaczka

Leczenie wspomagające

Pregabalina była oceniana w 3 kontrolowanych badaniach klinicznych trwających 12 tygodni, w których lek podawano według schematów dawkowania BID lub TID. Profile bezpieczeństwa 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 ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki trwającego 1 rok otwartego badania dotyczącego bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 16 lat z padaczką wskazują, że działania niepożądane, takie jak gorączka i zakażenia górnych dróg

oddechowych, występowały częściej niż w badaniach z udziałem dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

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 z lamotryginą w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6-miesięczny okres wolny od napadów drgawek. Pregabalina i lamotrygina były podobnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Pregabalina była oceniana w 6 kontrolowanych badaniach trwających 4–6 tygodni, w 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, a także w długookresowym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom 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) poprawę o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowano u 52% pacjentów leczonych pregabalina i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach klinicznych większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabalina niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków objaw ten ustąpił w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3600 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne (obejmujące badania ostrości wzroku, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono obniżenie ostrości wzroku 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 od podania zarówno dawki pojedynczej, jak 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 24–48 godzinach. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona gdy lek podawany jest wraz z posiłkiem. C_{max} ulega zmniejszeniu o około 25–30%, a t_{max} opóźnieniu o około 2,5 godziny. Podawanie pregabaliny wraz z posiłkiem nie ma jednak istotnego klinicznie wpływu na stopień jej wchłaniania.

Dystrybucja

W badaniach przedklinicznych pregabalina przenikała przez barierę krew-mózg u myszy, szczurów i małp. Wykazano, że pregabalina przenika przez łożysko szczurów i jest obecna w mleku karmiących samic. U człowieka, 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 ulega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci niezmięnionej. N-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano racemizacji pregabaliny z enancjomeru S do enancjomeru R.

Eliminacja

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego w postaci niezmięnionej głównie przez wydalanie nerkowe. 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). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów dializowanych wymagane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość lub nielineowość

W zalecanym zakresie dawek dobowych farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa. Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce leku są małe (<20%). Farmakokinetykę po podaniu dawek wielokrotnych można przewidzieć na podstawie danych uzyskanych po podaniu dawki jednorazowej. Z tego względu nie ma potrzeby rutynowego monitorowania stężenia pregabaliny w osoczu.

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas hemodializy (po 4 godzinnej hemodializie stężenie pregabaliny w osoczu ulega zmniejszeniu o około 50%). Ponieważ główną drogą eliminacji leku jest eliminacja przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, po zabiegu hemodializy zaś należy podać dawkę uzupełniającą (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono szczególnych 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 niezmięnionej z moczem, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać jej stężenia w osoczu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, 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 zbliżony 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 zwiększaniem dawki w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa 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.

Okres półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat i 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).

Osoby w podeszłym wieku

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. U pacjentów, u których doszło do związanego z wiekiem zaburzenia czynności nerek, może być wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny (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 ludzkiego, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem (zakładając średnie spożycie mleka rzędu 150 ml/kg mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę i w maksymalnej dawce 600 mg/dobę wynosiłaby odpowiednio 0,31 mg/kg mc./dobę i 0,62 mg/kg mc./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 co najmniej 5-krotnie przekraczających średnią ekspozycję u człowieka po zastosowaniu maksymalnych zalecanych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych często obserwowano zwiększoną częstość występowania zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów i królików. Toksyczny wpływ na płód u szczurów i królików obserwowano jedynie po zastosowaniu dawek istotnie większych od stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności przed- i pourodzeniowej pregabalina wywoływała zaburzenia rozwojowe u młodych szczurów po podaniu dawek ponad 2-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po podaniu dawek znacznie przekraczających dawki lecznicze. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający i objawiał się wyłącznie po podaniu dawek znacznie przekraczających dawki lecznicze lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano za nieistotne klinicznie bądź mające minimalne znaczenie kliniczne.

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

U szczurów i myszy przeprowadzono 2-letnie badania rakotwórczości pregabaliny. Nie obserwowano występowania guzów u szczurów po podaniu dawek 24-krotnie przekraczających średnią ekspozycję u człowieka po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów przy ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u człowieka, zaś przy większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego. Spośród niegenotoksycznych mechanizmów

powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłónka. Zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi podczas obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej. Nie ma dowodów, na podstawie których można wnioskować o zagrożeniu dla człowieka.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze

Mannitol

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana, kukurydziana

Talk

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Dodatkowo w kapsułkach 75 mg i 300 mg:

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

75 mg

Blistry z PVC/Aluminium zawierające 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE z zamknięciem z LDPE lub zakrętką z PP zawierająca 100 kapsułek twardych.

150 mg

Blistry z PVC/Aluminium zawierające 14, 30, 56, 60 lub 100 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE z zamknięciem z LDPE lub zakrętką z PP zawierająca 100 kapsułek twardych.

300 mg

Blistry z PVC/Aluminium zawierające 14, 56, 60 lub 100 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE z zamknięciem z LDPE lub zakrętką z PP zawierająca 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

75 mg: 22794

150 mg: 22795

300 mg: 22796

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.03.2017