

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Teva, 25 mg, kapsułki, twarde  
Pregabalin Teva, 75 mg, kapsułki, twarde  
Pregabalin Teva, 150 mg, kapsułki, twarde  
Pregabalin Teva, 300 mg, kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny.  
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.  
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.  
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Pregabalin Teva, 25 mg to nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe twarde w kolorze kości słoniowej o rozmiarze 3, o całkowitej długości 15,9 mm ± 0,3 mm, z nadrukowanym napisem 25 na korpusie kapsułki, wypełnione granulowanym proszkiem o kolorze białym do białawego.

Pregabalin Teva, 75 mg to nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe twarde o rozmiarze 3, o całkowitej długości 15,9 mm ± 0,3 mm, z wieczkiem w kolorze różowym i korpusem w kolorze kości słoniowej z nadrukowanym napisem 75, wypełnione granulowanym proszkiem o kolorze białym do białawego.

Pregabalin Teva, 150 mg to nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe twarde w kolorze kości słoniowej o rozmiarze 2, o całkowitej długości 18,0 mm ± 0,3 mm, z nadrukowanym napisem 150 na korpusie kapsułki, wypełnione granulowanym proszkiem o kolorze białym do białawego.

Pregabalin Teva, 300 mg to nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe twarde o rozmiarze 0, o całkowitej długości 21,7 mm ± 0,3 mm, z wieczkiem w kolorze różowym i korpusem w kolorze kości słoniowej z nadrukowanym napisem 300, wypełnione granulowanym proszkiem o kolorze białym do białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Padaczka

Pregabalin Teva jest wskazany u dorosłych w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

#### Uogólnione zaburzenia lękowe

Pregabalin Teva jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (*Generalised Anxiety Disorder – GAD*) u osób dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, 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 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 zastosować po kolejnym tygodniu.

#### Uogólnione zaburzenia lekowe

Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę 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).

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością 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), zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzić indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

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 ( $Cl_{kr}$ )<br>(mL/min)                     | Całkowita dobową dawkę pregabaliny* |                               | Schemat dawkowania            |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|  | Dawka początkowa<br>(mg/dobę)       | Dawka maksymalna<br>(mg/dobę) |                               |
| $\geq 60$  | 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                   |
| Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg) |                                     |                               |                               |
|  | 25                                  | 100                           | Dawka pojedyncza <sup>+</sup> |

TID = 3 razy na dobę

BID = 2 razy na dobę

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

<sup>+</sup> Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

#### Pacjenci w wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na osłabioną czynność nerek (patrz pacjenci z zaburzoną czynnością nerek).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pregabaliny 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.

#### Sposób podawania

Pregabalin Teva może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego. Pregabalin Teva 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 leków hipoglikemizujących.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk warg 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 zranienia (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 pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił 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 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 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 niekiedy to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

#### Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania pregabaliny w monoterapii po opanowaniu napadów po zastosowaniu 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 i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych objawów.

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

Odnosnie przerywania długotrwałego leczenia pregabalina, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne 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. Pregabalina należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować ustąpienie objawów.

#### Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu 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 zwiększenia ryzyka pod wpływem pregabaliny.

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

#### Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu produktu 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 lekami, 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).

#### 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, poszukiwania 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, że wywołuje lub podlega interakcjom farmakokinetycznym.

#### Badania in vivo i analiza farmakokinetyczna populacji

Odpowiednio, w badaniach *in vivo* nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy pregabalina a fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, lamotryginą, gabapentyną, lorazepamem, oksykodonem lub etanolem. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, leki moczopędne, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramata 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 żadnego z leków w stanie stacjonarnym.

#### Leki 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 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 wieku podeszłym

Nie prowadzono specyficznych 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 / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ponieważ 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 rozród (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produktu Pregabalin Teva nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

#### Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodków i 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 pregabalina 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 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**

Pregabalin Teva wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Pregabalin Teva 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 pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, ponad 5600 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 poniższej tabeli pismem pochyłym przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

| Klasyfikacja układów i narządów            | Działania niepożądane  |
|--|--|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |  |
| Często                                     | Zapalenie jamy nosowo-gardłowej  |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |  |
| Niezbyt często                             | Neutropenia  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |  |
| Niezbyt często                             | <i>Nadwrażliwość</i>   |
| Rzadko                                     | <i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |  |
| Często                                     | Zwiększenie apetytu  |
| Niezbyt często                             | Jadłowstręt, hipoglikemia  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |  |
| Często                                     | Nastój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido  |
| Niezbyt często                             | Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia |
| Rzadko                                     | Odhamowanie  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |  |
| Bardzo często                              | Zawroty głowy, senność, bóle głowy   |
| Często                                     | Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenie, zaburzenia   |

|   |   |
|---|---|
| Niezbyt często  | mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg   |
| Rzadko  | Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, <i>zaburzenia psychiczne</i> , zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, <i>złe samopoczucie</i> |
| <b>Zaburzenia oka</b>   | <i>Drgawki</i> , zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia  |
| 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  | <i>Utrata wzroku</i> , <i>zapalenie rogówki</i> , wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |   |
| Często  | Zawroty głowy   |
| Niezbyt często  | Nadwrażliwość na dźwięki  |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |   |
| Niezbyt często  | Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>   |
| Rzadko  | <i>Wydłużenie odstępu QT</i> , tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa   |
| <b>Zaburzenia naczyńniowe</b>   |   |
| Niezbyt często  | Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie obwodowych części ciała  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |
| Niezbyt często  | Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa  |
| Rzadko  | <i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |
| Często  | Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , 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, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |   |
| Niezbyt często  | Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie, <i>świąd</i>  |
| Rzadko  | <i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , zimne poty  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |   |
| Często  | Bolesne kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi   |
| Niezbyt często  | Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe,  |



|  |   |
|--|---|
| Rzadko   | bóle szyi, sztywność mięśni   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           | Rabdomioliza  |
| Niezbyt często                                     | Nietrzymanie moczu, dyzuria   |
| Rzadko   | Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>zatrzymanie moczu</i>   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |   |
| Często   | Zaburzenia wzrodu   |
| Niezbyt często                                     | Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi   |
| Rzadko   | Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |   |
| Często   | Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie   |
| Niezbyt często                                     | Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       |   |
| Często   | Zwiększenie masy ciała  |
| Niezbyt często                                     | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała |
| Rzadko   | Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi   |

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 i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. 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.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w dwóch badaniach pediatrycznych (badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; trwająca 1 rok kontynuacja badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach u 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](mailto:ndl@urpl.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 napady padaczkowe.

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 potencjału błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Padaczka

Terapia wspomagająca

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 ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w 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 bezpieczeństwa obejmującego 54-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 (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 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 długookresowym, dotyczącym zapobiegania nawrotom objawów zaburzenia badaniu 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 3600 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 oraz u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe.

### Wchłanianie

Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i podaniu wielokrotnym dawek. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi  $\geq 90\%$  i jest niezależna od dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek 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. Jednak, podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znakowanej 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 wielokrotnym podaniu dawek jest przewidywalna i można ją określić na podstawie danych uzyskanych po podaniu dawki pojedynczej. 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 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 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./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 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 zwiększaniem dawki w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była mniejsza 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  $\geq 30$  kg.

Czas 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 wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

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, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem matki (zakładając średnie dzienne spożycie mleka 150 ml/kg mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabaliny w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc./dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę - 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 wielokrotnym zastosowaniem dawek, przeprowadzonych u szczurów i małą 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 występowania zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów ani królików. Toksyczność względem płodów u szczurów i królików obserwowano jedynie po zastosowaniu 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 od maksymalnej, zalecanej ekspozycji u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą u ludzi. 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 rakotwórczości 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, zaś przy 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 śródbłona. 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 - zwiększoną ruchliwość 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

Skrobia żelowana kukurydziana

Talk

#### Otoczka kapsułki: Korpus

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelatyna

Otoczka kapsułki: Wieszko  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelatyna

Dodatkowo w kapsułkach 25 mg i 150 mg:  
Żelaza tlenek żółty (E172)

Dodatkowo w kapsułkach 75 mg i 300 mg:  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz:  
Szelak  
Tlenek żelaza czarny (E172)  
Glikol propylenowy  
Potasu wodorotlenek

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata  
Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Kapsułki twarde 25 mg:*

Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w blistry lub blistry dzielone PVC/Aluminium po: 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1 lub 120 kapsułek.

*Kapsułki twarde 75 mg:*

Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w blistry lub blistry dzielone PVC/Aluminium po: 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100, 100x1 lub 120 kapsułek.

Dodatkowo, Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w butelki HDPE z zamknięciem PP zawierające 200 kapsułek.

*Kapsułki twarde 150 mg:*

Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w blistry lub blistry dzielone PVC/Aluminium po: 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 lub 200x1 kapsułek.

Dodatkowo, Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w butelki HDPE z zamknięciem PP zawierające 200 kapsułek.

*Kapsułki twarde 300 mg:*

Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w blistry lub blistry dzielone PVC/Aluminium po: 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 or 200x1 kapsułek.

Dodatkowo, Pregabalin Teva, kapsułki twarde są pakowane w butelki HDPE z zamknięciem PP zawierające 200 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22919, 22920, 22921, 22922

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.05.2017 r.