

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin NeuroPharma, 25 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 50 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 75 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 100 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 150 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 200 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 225 mg, Kapsułki, twarde
Pregabalin NeuroPharma, 300 mg, Kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pregabalin NeuroPharma, 25 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 50 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 75 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 100 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 150 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 200 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 225 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 225 mg pregabaliny.

Pregabalin NeuroPharma, 300 mg, Kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Pregabalin NeuroPharma, 25 mg, kapsułki twarde
Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 4), z białym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukiem "25" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 50 mg, kapsułki twarde
Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 3), z białym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukiem "50" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 75 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 3), z wieczkiem koloru pomarańczowy szwedzki i białym korpusem, z nadrukiem "75" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 100 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 2), z wieczkiem koloru pomarańczowy szwedzki i korpusem koloru pomarańczowy szwedzki, z nadrukiem "100" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 150 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 1), z białym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukiem "150" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 200 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 0), z czerwonym wieczkiem i czerwonym korpusem, z nadrukiem "200" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 225 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 0), z czerwonym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukiem "225" na korpusie kapsułki.

Pregabalin NeuroPharma, 300 mg, kapsułki twarde

Biały proszek w twardej kapsułce żelatynowej (rozmiar 00), z wieczkiem koloru pomarańczowy szwedzki i białym korpusem, z nadrukiem "300" na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny

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

Padaczka

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt leczniczy Pregabalin NeuroPharma 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, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Ból neuropatyczny

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, 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 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 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 niezmiennionej.

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), dlatego redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), jak pokazano w Tabeli 1, zgodnie z następującym wzorem:

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

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 dawką 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 = w 3 dawkach na dobę

BID = w 2 dawkach 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pregabalin NeuroPharma 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 wieku podeszłym

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pregabalin NeuroPharma może być przyjmowany razem z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Pregabalin NeuroPharma 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 hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu pregabalin 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, 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 pregabalin 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 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 pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu pregabalin 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 do ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, w niektórych przypadkach 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 pregabaliną po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Wystąpiły następujące zdarzenia: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące 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*.

Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną, 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 pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować ustąpienie objawów.

Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego spowodowanego urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego spowodowanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza sennaści. 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

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 wzrostu 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 pojawią 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 jelit, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalinę z produktami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeśli pregabalina ma być

stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie działań 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 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 antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykoncepcyjnych noretysteronu i (lub) etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z leków w stanie stacjonarym.

Produkty lecznicze 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.

Pregabalin NeuroPharma 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 nieznan. 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/dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystne działanie na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystne działanie 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

Produkt leczniczy Pregabalin NeuroPharma wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Pregabalin NeuroPharma 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 tychże czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 łagodne 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (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 spowodowanego 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 pochyłym 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	<i>Nadwrażliwość</i>
Rzadko	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Jadłowstręt, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Nastrój euforyczny, splątanie, rozdrażnienie, 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, nietypowe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie
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, <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>
Rzadko	<i>Drgawki, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia</i>
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	<i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i> , wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Przechulica słuchowa
Zaburzenia serca	
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
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	<i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	
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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczka
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>
Rzadko	<i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , 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
Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>
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, 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
--------	---

* Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).

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 stanów.

Odnosnie 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 czterech badaniach pediatrycznych z udziałem pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, n=175; (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 pacjentów z padaczką.

W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 14-dniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina były 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

e-mail: 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 $\alpha 2-\delta$), 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 pregabalina 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 ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym z napadami padaczkowymi częściowymi w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) 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-dniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 175 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz 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 pacjentów z padaczką (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

W trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, pacjenci pediatryczni (w wieku od 4 do 16 lat) zostali przypisani do jednej z trzech grup: grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę), grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 10 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) lub do grupy placebo. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie liczby napadów częściowych w porównaniu do wartości wyjściowych, wynosił 40,6% w grupie pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 10 mg/kg mc./dobę ($p = 0,0068$ versus placebo), 29,1% w grupie pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę ($p = 0,2600$ versus placebo) oraz 22,6% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

W 14-dniowym badaniu kontrolowanym placebo pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) przypisano do grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę, 14 mg/kg mc./dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Mediana całodobowej częstości napadów przed rozpoczęciem leczenia i podczas wizyty końcowej wyniosła, odpowiednio, 4,7 i 3,8 w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę, 5,4 i 1,4 w grupie otrzymującej pregabalinę w dawce 14 mg/kg mc./dobę, oraz 2,9 i 2,3 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie pregabalinę w dawce 14 mg/kg mc./dobę znacząco zmniejszało przekształconą logarymicznie częstość napadów częściowych w porównaniu z częstością ich występowania w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0223$); w grupie otrzymującej pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono poprawy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)

Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym lek podawano według schematu dawkowania BID. W tym badaniu typu *non-inferiority* porównującym pregabalinę z lamotryginą nie uzyskano potwierdzenia że pregabalina nie jest gorsza od 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 pregabaliną i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabaliną, 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 badanie 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 pregabaliną i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabaliną i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabaliną i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników i 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 Zaburzeniowości nerek).

Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, lub u pacjentów dializowanych (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 ($<20\%$). 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.

Zaburzenia 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).

Zaburzenia 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 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.

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

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób w podeszłym wieku. 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 dzienne spożycie mleka 150 ml/kg mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę 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 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 występowania zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów lub 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 po 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 dla większych ekspozycji obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego (haemangiosarcoma). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów wywoływania przez pregabalinę guzów u myszy wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonna. 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:

Skrobia żelowana
Mannitol
Talk

Otoczka kapsułki:

Pregabalin NeuroPharma, 25 mg, 50 mg i 150 mg kapsułki twarde:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Pregabalin NeuroPharma, 75 mg, 100 mg i 300 mg kapsułki twarde:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Pregabalin NeuroPharma, 200 mg i 225 mg kapsułki twarde:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

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

Produkt leczniczy Pregabalin NeuroPharma dostępny jest w białych, nieprzezroczystych butelkach HDPE, z zakrętką PP, z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci zawierających 14, 21, 56, 84, 100 lub 112 kapsułek oraz w blistrach PVC/Aluminium zawierających 14, 20, 21, 28 (tylko 75 mg oraz 150 mg), 50, 56, 84, 98 (tylko 200 mg), 100 lub 112 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm

Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Tel. 02173 / 1060 - 0

Fax 02173 / 1060 - 333

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23741, 23742, 23743, 23744, 23745, 23746, 23747, 23748.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15/02/2017.

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