

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregamma, 25 mg, kapsułki, twarde
Pregamma, 75 mg, kapsułki, twarde
Pregamma, 150 mg, kapsułki, twarde
Pregamma, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pregamma, 25 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 35 mg laktozy jednowodnej.

Pregamma, 75 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 8,25 mg laktozy jednowodnej.

Pregamma, 150 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 16,50 mg laktozy jednowodnej.

Pregamma, 300 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 33 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Pregamma, 25 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki twarde, rozmiar 4, z białym wieczkiem i białym korpusem kapsułki, z czarnym napisem „25” wydrukowanym na korpusie. Kapsułki zawierają biały lub prawie biały proszek.

Pregamma, 75 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki twarde, rozmiar 4, z brązowo-czerwonym wieczkiem i białym korpusem kapsułki, z czarnym napisem „75” wydrukowanym na korpusie. Kapsułki zawierają biały lub prawie biały proszek.

Pregamma, 150 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki twarde, rozmiar 2, z białym wieczkiem i białym korpusem kapsułki, z czarnym napisem „150” wydrukowanym na korpusie. Kapsułki zawierają biały lub prawie biały proszek.

Pregamma, 300 mg, kapsułki, twarde
Kapsułki twarde, rozmiar 0, z brązowo-czerwonym wieczkiem i białym korpusem kapsułki, z czarnym napisem „300” wydrukowanym na korpusie. Kapsułki zawierają biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

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

Uogólnione zaburzenia lękowe (ang. GAD - Generalised Anxiety Disorder)

Produkt leczniczy Pregagamma jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u 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 indywidualnej reakcji pacjenta oraz tolerancji leczenia, po 1 tygodniu dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po kolejnym tygodniu dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej 600 mg.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zakres dawek wynosi od 150 mg 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 indywidualnej reakcji pacjenta oraz tolerancji leczenia, po 1 tygodniu dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po kolejnym tygodniu można zwiększyć dawkę do 450 mg na dobę. Po następnym tygodniu dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej 600 mg.

Przerwanie leczenia pregabaliną

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej. Ponieważ klirens pregabalin jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), tak jak pokazano w Tabeli 1, obliczając klirens kreatyniny następująco:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów poddawanych dializoterapii dawkę dobową pregabalin należy określić indywidualnie na podstawie czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, należy podać dodatkową dawkę natychmiast po czterogodzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabalin w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL_{cr}) (ml/min)	Całkowita dawka dobową pregabalin *		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/	Dawka maksymalna	

	dobę)	(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 trzech dawkach podzielonych

BID – w dwóch dawkach podzielonych

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

⁺Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Pregagamma u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz u młodzieży w wieku 12-17 lat. Aktualnie dostępne dane opisane są w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2, jednak nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pregagamma może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Pregagamma przeznaczony jest wyłącznie do stosowania 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, niektórzy pacjenci z cukrzycą, u których podczas stosowania pregabaliny doszło do zwiększenia masy ciała, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak obrzęk twarzy, warg lub górnych dróg oddechowych, należy natychmiast odstawić pregabalinę.

Zawroty głowy, senność, utrata świadomości, stan splątania i zaburzenia psychiczne

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

Objawy związane z narządem wzroku

W kontrolowanych badaniach klinicznych, zaburzenia widzenia stwierdzono u większego odsetka osób leczonych pregabalina niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków objaw ten ustępował w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których przeprowadzono 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 leku do sprzedaży donoszono również o występowaniu działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabalinę może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, która niekiedy ustępowała po odstawieniu pregabalinę.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych dotyczących odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w celu zastosowania monoterapii pregabalinę, po opanowaniu napadów pregabalinę wprowadzoną jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawiennne

U niektórych pacjentów po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabalinę obserwowano objawy odstawiennne. Występowały następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych objawów.

Podczas stosowania pregabalinę lub krótko po jej odstawieniu mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy oraz napady padaczkowe typu grand mal.

Dane sugerują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawiennnych po przerwaniu długotrwałego leczenia pregabalinę mogą być zależne od dawki.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży opisano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas leczenia pregabalinę. U tych pacjentów pregabalinę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przerwanie stosowania pregabalinę może spowodować ustąpienie tych objawów.

Uraz rdzenia kręgowego

U pacjentów z urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. leków przeciwspastycznych), niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę w przypadku zapisywania pregabalinę 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 niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem pregabalinę.

Dlatego należy obserwować pacjentów, czy nie wystąpiły u nich objawy myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Należy doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawiają się objawy myśli lub zachowań samobójczych.

Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit,

zaparcie), jeśli pregabalinę stosowano z produktami mogącymi wywołać 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 lub uzależnienie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków oraz obserwować tych pacjentów, czy nie występują u nich objawy niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji na lek, zwiększania dawki, poszukiwania leku).

Encefalopatia

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

Nietolerancja laktozy

Produkt Pregagamma zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ pregabalina jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w moczu, podlega nieistotnemu metabolizmowi u ludzi (< 2% dawki jest usuwane w moczu w postaci metabolitów), *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków oraz nie wiąże się z białkami osocza, dlatego jest mało prawdopodobne, że wywołuje lub podlega interakcjom farmakokinetycznym.

Badania in vivo i analiza farmakokinetyczna populacji

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

Doustne środki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

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

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 leku do sprzedaży zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów przyjmujących pregabalina razem z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, w odniesieniu do zaburzeń funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u osób w podeszłym wieku

Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych u ochotników w podeszłym wieku. 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 potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane, należy stosować skuteczną antykoncepcję u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produkt Pregagamma nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne (jeśli korzyść dla matki jest zdecydowanie większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Nie jest znany wpływ pregabaliny na noworodki i niemowlęta. Decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu leczenia pregabaliną należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu pregabaliny na płodność kobiet.

W badaniach klinicznych oceniających wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg na dobę. Po 3 miesiącach leczenia nie zaobserwowano wpływu na ruchliwość plemników.

Badania wpływu na płodność u samic szczurów wykazały niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczurów wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pregagamma wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Pregagamma może powodować zawroty głowy i senność, i dlatego może mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn, ani nie wykonywali czynności potencjalnie niebezpiecznych do czasu ustalenia, czy ten produkt leczniczy wpływa na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

W programie badań klinicznych z pregabaliną uczestniczyło ponad 8900 pacjentów, którzy otrzymywali lek, ponad 5600 z nich brało udział w podwójnie zaślepionych badaniach, kontrolowanych placebo. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowane. 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 pregabaliną należały zawroty głowy i senność.

W tabeli 2 poniżej wymienione są wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta, zgodnie z klasyfikacją układowo – narządową i częstością 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie o określonej częstości występowania uporządkowano zgodnie z malejącym nasileniem.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą również być spowodowane chorobą podstawową i (lub) jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

U pacjentów z urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN, zwłaszcza senności (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe reakcje zgłaszane po wprowadzeniu leku do sprzedaży wymienione są w poniższej tabeli kursywą.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	<i>Nadwrażliwość</i>
Rzadko	<i>Obrzęk naczyńioruchowy, reakcje alergiczne</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Nastój euforyczny, stan splątania, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido
Niezbyt często	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastój depresyjny, podwyższony nastój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, zwiększone libido, brak orgazmu, apatia
Rzadko	Odhamowanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, ból głowy
Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenie, dyzartria, amnezja, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, parestezja, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg
Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadaktywność psychoruchowa, dyskineza, zawroty głowy zależne od postawy ciała, 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</i> , omamy węchowe, hipokineza, dysgrafia
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, astenopia, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększenie wydzielania 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
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>

Rzadko	<i>Wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa</i>
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie, nadciśnienie, uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ziębnienie rąk i stóp
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, niedrożność nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość błony śluzowej nosa
Rzadko	<i>Obrzęk płuc, uczucie ucisku w gardle</i>
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , wzdęcie, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przłykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy warg
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>
Rzadko	<i>Zespół Stevensa- Johnsona, zimne poty</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Kurcze mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, kręcz szyi
Niezbyt często	Obrzęk stawów, ból mięśni, drganie mięśni, ból szyi, sztywność mięśni
Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>zatrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Zaburzenia seksualne, opóźniony wytrysk, bolesne miesiączkowanie, ból piersi
Rzadko	Brak miesiączki, wydzielina z piersi, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk obwodowy, obrzęk, zaburzenia chodzenia, upadki, uczucie jak po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęk uogólniony, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, astenia
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt 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
--------	-------------------------------------

Po przerwaniu krótko i długotrwałego leczenia pregabalina, u niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawiennic. Odnotowano następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące fizyczne uzależnienie. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takich objawów.

W przypadku przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dane sugerują, że częstość i nasilenie objawów odstawiennic może być zależne od dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w dwóch badaniach przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży (badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; trwające 1 rok otwarte badanie bezpieczeństwa, n=54) był podobny do obserwowanego 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej obserwowane działania niepożądane po przedawkowaniu pregabaliny obejmują senność, stan splątania, pobudzenie i niepokój. Zgłaszano także napady padaczkowe.

W rzadkich przypadkach występowała śpiączka.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
kod ATC: N03AX16

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

Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Padaczka

Leczenie skojarzone

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 ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w leczeniu skojarzonym padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz u młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniach farmakokinetyki i tolerancji z udziałem pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) były podobne do występujących u pacjentów dorosłych. Wyniki trwającego 1 rok otwartego badania bezpieczeństwa przeprowadzonego wśród 54 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 16 lat z padaczką wykazują, że gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych występują częściej niż w badaniach u pacjentów 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 badaniu, 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) u 52% pacjentów leczonych pregabalina i u 38% pacjentów otrzymujących placebo obserwowano co najmniej 50% poprawę całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego.

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 (w tym 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 i 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 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 wydłużenie t_{\max} do około

2,5 godziny. Jakkolwiek, podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

Dystrybucja

W badaniach przedklinicznych wykazano, że pregabalina przenika 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. 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 Zaburzenia czynności nerek). Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.2 *Tabela 1*).

Liniowość lub nieliniowość

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

Zaburzenia czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas hemodializy (po 4 godzinnym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ponieważ wydalanie przez nerki jest główną drogą eliminacji leku, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, a po zabiegu hemodializy 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. Ponieważ 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 zwiększały się 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 ≥ 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 podeszłym 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 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/dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg/dobę, a w przypadku przyjmowania maksymalnej dawki 600 mg/dobę — 0,62 mg/kg/dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% całkowitej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg.

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 na szczurach i małpach obserwowano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w postaci zmniejszenia aktywności, nadmiernej aktywności i ataksji. Po długotrwałym narażeniu na pregabalinę w dawkach 5-krotnie lub więcej przekraczających średnie narażenie u ludzi po zastosowaniu maksymalnych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych 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 stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności prenatalnej i pourodzeniowej pregabalina wywoływała zaburzenia rozwojowe u młodych szczurów w przypadku narażenia >2 razy większego od maksymalnego, zalecanego narażenia u ludzi.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po narażeniu znacznie przekraczającym dawki lecznicze. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający i występował wyłącznie po narażeniu znacznie przekraczającym dawki lecznicze 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 w przypadku narażenia 24-krotnie przekraczającego średnie narażenie u

ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów w przypadku narażenia porównywalnego do średniego narażenia u ludzi, natomiast w przypadku większego narażenia 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 śródbłonna. Zmian dotyczących płytek krwi nie obserwowano w badaniach na szczurach ani w krótkoterminowych i nielicznych długoterminowych badaniach klinicznych u ludzi. Brak danych, 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 (przemijające zahamowanie zwiększania masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5-krotnie przekraczających dawki lecznicze u ludzi. U młodych szczurów 1-2 tygodnie po narażeniu na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą dawkę leczniczą u ludzi obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po narażeniu nie obserwowano już tego objawu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk (E553b)

Otoczka kapsułki

25 mg
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

75 mg
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

150 mg
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

300 mg
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium 10, 14, 20, 21, 28, 30, 56, 60, 70 (tylko dla mocy 75 mg), 84, 90, 100 lub 84 (multipak 2 x 42), 112 (multipak 2 x 56), 120 (multipak 2 x 60), 200 (multipak 2 x 100) kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG
Calwer Strasse 7
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg, Pozwolenie numer: 22815
75 mg, Pozwolenie numer: 22816
150 mg, Pozwolenie numer: 22817
300 mg, Pozwolenie numer: 22818

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

20.11.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.08.2017