

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Alkem, 20 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg pregabaliny

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml zawiera 1,3 mg parahydroksybenzoesanu metylu (E218), 0,163 mg parahydroksybenzoesanu propylu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przejrzysty, bezbarwny płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Produkt leczniczy Pregabalin Alkem, roztwór doustny, jest wskazany w leczeniu skojarzonemu napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt leczniczy Pregabalin Alkem, roztwór doustny, 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 (7,5 ml do 30 ml) na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach.

Padaczka

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg (7,5 ml) na dobę, podawanej w dwóch lub trzech równo podzielonych dawkach. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu do 300 mg (15 ml) na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg (30 ml) na dobę można osiągnąć po upływie kolejnego tygodnia.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zakres dawek wynosi od 150 mg do 600 mg (7,5 ml do 30 ml) na dobę, podawanych w

dwóch lub trzech dawkach. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg (7,5 ml) na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu do 300 mg (15 ml) na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg (22,5 ml) na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg (30 ml) na dobę można osiągnąć po kolejnym tygodniu.

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 punkt 4.4 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), dlatego redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek musi być dostosowana indywidualnie z uwzględnieniem wartości klirensu kreatyniny pacjenta (CL_{Cr}), tak jak podane jest w Tabeli 1, korzystając z następującego wzoru:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy } (\mu\text{mol/l})} \right] \quad (\times 0.85 \text{ dla kobiet})$$

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

Tabela 1. Dostosowanie dawek pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL _{Cr}) (ml/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny *		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	BID lub TID
≥30 - <60	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	BID lub TID
≥15 - <30	25 – 50 (1,25-2,5 ml)	150 (7,5 ml)	Raz dziennie lub BID
<15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	Raz dziennie
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	Dawka pojedyncza +

TID = 3 równe dawki na dobę

BID = 2 równe dawki na dobę

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

+ Dawka uzupełniająca stanowi jedną dodatkową dawkę

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pregabalin Alkem u dzieci poniżej 12 lat ani młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby w wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

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

Sposób podawania

Produkt Pregabalin Alkem można przyjmować w czasie posiłków lub między posiłkami.

Produkt Pregabalin Alkem przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Do produktu dołączona jest doustna strzykawka do odmierzenia dawki oraz dozownik do butelki.

Instrukcja dotycząca podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia 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 leku 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 ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

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

Leczenie pregabaliną zostało związane z występowaniem zawrotów głowy oraz senności, które mogą zwiększać ryzyko przypadkowych obrażeń (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego odnotowano przypadki utraty przytomności, splątania oraz zaburzeń psychicznych. Z tego względu należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie poznają możliwych działań leku.

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. W większości przypadków niewyraźne widzenie ustąpiło wraz z kontynuacją dawkowania. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości wzroku i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, takich jak: utrata wzroku, niewyraźne widzenie lub inne zmiany ostrości wzroku, z których wiele stanowiło objawy przemijające. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i w niektórych przypadkach przerwanie stosowania pregabaliny skutkowało ustąpieniem tego niepożądanego działania.

Odstawienie stosowanych jednocześnie 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. Zgłaszano następujące zdarzenia: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęki, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy co sugerowało występowanie fizycznego uzależnienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Napady padaczkowe, zarówno stany padaczkowe jak i napady pierwotne uogólnione (grand mal), mogą wystąpić podczas przyjmowania pregabaliny, jak również wkrótce po przerwaniu terapii.

Dane sugerują, że długość trwania oraz ciężkość objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki zastoinowej niewydolności serca wśród pacjentów przyjmujących 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 stosować ostrożnie u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować wycofanie się objawów.

Działanie niepożądane u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych jednocześnie stosowanych leków (np. leków przeciwspastycznych) niezbędnych w leczeniu tego stanu.

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych preparatami przeciwpadaczkowym w różnych wskazaniach, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania pregabaliny.

Dlatego należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych.

Zaburzenia czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki związane z zaburzeniami czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy pregabalinę podawano jednocześnie z lekami mogącymi powodować zaparcia, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeżeli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających zaparciom (szczególnie u kobiet oraz osób w podeszłym wieku).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie

Odnotowano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków. W przypadku takich pacjentów należy monitorować możliwe objawy niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano rozwój tolerancji, zwiększanie dawki oraz poszukiwanie środka uzależniającego przez pacjenta).

Encefalopatia

Odnotowano przypadki encefalopatii, głównie wśród pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszać powstanie encefalopatii.

Substancje pomocnicze mogące powodować reakcje alergiczne

Produkt leczniczy Pregabalin Alkem, roztwór doustny, zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

4.5 Interakcje z innymi środkami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badania *in vivo* i analiza farmakokinetyczna populacji

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 stacjonarnym.

Leki wpływające 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 lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u osób w podeszłym wieku

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na nieokreśloną naturę ryzyka dla ludzi, należy stosować skuteczne środki antykoncepcyjne u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na układ rozrodczy (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Pregabalin Alkem nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że

jest to bezwzględnie konieczne (jeśli oczekiwane korzyść dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina jest wydzielana do mleka kobiecego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na noworodki i niemowlęta nie jest znany. 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

Nie ma danych klinicznych dotyczących 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 zaobserwowano wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniach płodności u samic szczurów zaobserwowano niekorzystny wpływ na rozród. W badaniach płodności u samców szczurów zaobserwowano niekorzystny wpływ na rozród oraz rozwój płodu. Kliniczne znaczenie tych wyników pozostaje niejasne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pregabalina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pregabalina może wywoływać zawroty głowy oraz senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali urządzeń mechanicznych ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy lek wpływa u nich na zdolność wykonywania tychże czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów, którzy otrzymywali 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 wynosił 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 poniższej tabeli (tabela 2) 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 częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$), 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 leków.

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

Do poniższego zestawienia włączono dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu. Dla odróżnienia są one przedstawione pismem pochyłym.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częste	Zapalenie nosogardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt częste	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt częste	<i>Nadwrażliwość</i>
Rzadkie	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częste	Zwiększenie apetytu
Niezbyt częste	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Częste	Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenna, zmniejszone libido
Niezbyt częste	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, obniżony nastrój, podwyższony nastrój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudność ze znalezieniem słów, nietypowe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadkie	Odhamowanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo częste	Zawroty głowy, senność, bóle głowy
Częste	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, amnezja, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie polekowe, zaburzenia równowagi, letarg
Niezbyt częste	Omdlenia, odrętwienie, 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>
Rzadkie	<i>Drgawki</i> , omamy węchowe, hipokineza, dysgrafia

Zaburzenia oka	
Częste	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt częste	Utrata widzenia peryferyjnego, zaburzenia wzroku, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
Rzadkie	<i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i> , wrażenie drgania obrazu widzianego, zmieniona głębia widzenia, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częste	Zawroty głowy
Niezbyt częste	Przeczulica słuchowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt częste	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, zastoinowa niewydolność serca
Rzadkie	<i>Wydłużenie odstępu QT</i> , tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
Zaburzenia naczyń	
Niezbyt częste	Niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt częste	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość błony śluzowej nosa
Rzadkie	<i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Częste	Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt częste	Choroba refluksowa przełyku, nadczynność gruczołów ślinowych, niedoczulica w obrębie ust
Rzadkie	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt częste	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierna potliwość, <i>świąd</i>
Rzadkie	<i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częste	Kurcze mięśni, bóle stawowe, ból pleców, bóle kończyn, kręcz szyi
Niezbyt częste	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drzenie mięśni, ból karku, sztywność mięśni
Rzadkie	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt częste	Nietrzymanie moczu, ból podczas oddawania moczu
Rzadkie	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>zatrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częste	Zaburzenia erekcji

Niezbyt częste	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, ból piersi
Rzadkie	Brak miesiączki, wypływanie wydzieliny z gruczołu mlekowego, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częste	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie bycia pijanym, dziwne samopoczucie, uczucie zmęczenia
Niezbyt częste	Obrzęk uogólniony, <i>obrząk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
Badania	
Częste	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt częste	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadkie	Zmniejszenie liczby krwinek białych

U niektórych pacjentów zaobserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Zaobserwowano występowanie następujących objawów: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęki, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, bóle, nadmierna potliwość oraz zawroty głowy sugerując fizyczne uzależnienie. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Dane sugerują, że długość trwania oraz ciężkość objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa 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 tego odnotowanego w badaniach u dorosłych (patrz punkt 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 do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój. Zgłaszano także napady padaczkowe.

W rzadkich sytuacjach odnotowano 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 $\alpha_2\text{-}\delta$) kanałów wapniowych bramkowanych napięciem, występujących w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Padaczka

Leczenie skojarzone

Pregabalina była oceniana w trzech kontrolowanych badaniach klinicznych trwających 12 tygodni, w których podawano lek dwa (BID) lub trzy (TID) razy na dobę. Ogólnie, profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych zaobserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pregabaliny w leczeniu skojarzonym padaczki u dzieci poniżej 12 roku życia oraz młodzieży. Działania niepożądane odnotowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji leku, przeprowadzone wśród pacjentów między 3 miesiącem a 16 rokiem życia (n=65) były podobne do tych odnotowanych u osób dorosłych. Wyniki trwającego rok otwartego badania bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę dzieci i młodzieży między 3 miesiącem a 16 rokiem życia, chorych na padaczkę wskazują, że działania

niepożądane, tj. gorączka oraz zakażenia górnych dróg oddechowych były częstsze niż w badaniach przeprowadzonych u dorosłych (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2).

Monoterapia (nowo zdiagnozowani pacjenci)

Pregabalina była przedmiotem jednego kontrolowanego badania klinicznego trwającego 56 tygodni, w którym lek dawковано dwa razy na dobę (BID). Badanie nie wykazało równoważności pregabaliny z lamotryginą w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6-miesięczny okres wolny od napadów padaczkowych. Pregabalina i lamotrygina były podobnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Pregabalina była oceniana w sześciu 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 uogólnionych zaburzeń lękowych określane za pomocą skali oceny lęku Hamiltona (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, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z przewlekłym bólem.

Wchłanianie

Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny 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. Jednak podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

Dystrybucja

W badaniach przedklinicznych pregabalina przenikała przez barierę krew-mózg u myszy, szczurów i małp. Pregabalina przenika łożysko u szczurów i jest obecna w mleku karmiących szczurów. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,561 l/kg. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znakowanej izotopowo, około 98% radioaktywności odnajdywano w moczu w postaci niezmienionej pregabaliny. N-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano 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 dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość lub nieliniowość

W zalecanym zakresie dawek farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa.

Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce pregabaliny 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 ma istotnego klinicznie wpływu na stężenia pregabaliny w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza poprzez hemodializę (po 4 godzinym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że główną drogą eliminacji pregabaliny jest eliminacja przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, jak również uwzględnienie podania dawki dodatkowej po zabiegu hemodializy (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 moczu w niezmienionej postaci, 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.

Po doustnym podaniu pregabaliny na czczo dzieciom i młodzieży, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu był podobny w całej grupie wiekowej, wynosząc od 0,5 godziny do 2 godzin po podaniu 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 podeszłym wieku (starsze niż 65 lat)

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Spadek klirensu pregabaliny po podaniu doustnym jest zgodny 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 stacjonarym 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 przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę - 0,62 mg/kg/dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej 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 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 ani u 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 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 dla ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów dla ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, a 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 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 ruijowy 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

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Sodu diwodorofosforan, bezwodny
Disodu fosforan, bezwodny
Sukraloza (E 955)
Aromat wiśniowy (Superfex Art Maraschino cherry Flavour # 769)
Woda oczyszczona.

Superfex Art Maraschino cherry Flavour # 769 Zawiera substancje nadające smak i zapach oraz glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
2 miesiące - Po pierwszym otwarciu butelki

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C (po pierwszym otwarciu butelki)

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

W zestawie z butelką: strzykawka z HDPE do odmierzania dawki skalowana na 5 ml oraz łącznik z LDPE (*press-in bottle adapter*).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Sposób podawania

1. Otworzyć butelkę i przed pierwszym użyciem włożyć łącznik do butelki (Rysunek 1 i 2).
2. Włożyć strzykawkę do łącznika i pobrać wymaganą objętość z odwróconej do góry

- dnem butelki (Rysunek 3 i 4).
3. Wyjąć napelnioną strzykawkę ze stojącej butelki (Rysunek 5 i 6).
 4. Podać zawartość strzykawki do jamy ustnej (Rysunek 7). W razie potrzeby powtórzyć kroki od 2 do 4, aby pobrać wymaganą dawkę (Tabela 3).
 5. Opłukać strzykawkę i nałożyć zakrętkę na butelkę (łącznik pozostaje w butelce) (Rysunek 8 i 9).



Rysunek 1



Rysunek 2



Rysunek 3



Rysunek 4



Rysunek 5



Rysunek 6



Rysunek 7



Rysunek 8



Rysunek 9

Tabela 3. Napelnianie strzykawki do doustnego podawania leku w celu pobrania przepisanej dawki leku Pregabalin Alkem

Pregabalin Alkem Dawka (mg)	Całkowita objętość roztworu (ml)	Pierwsze napelnienie strzykawki (ml)	Drugie napelnienie strzykawki (ml)	Trzecie napelnienie strzykawki (ml)
25	1,25	1,25	Niewymagane	Niewymagane
50	2,5	2,5	Niewymagane	Niewymagane
75	3,75	3,75	Niewymagane	Niewymagane
100	5	5	Niewymagane	Niewymagane
150	7,5	5	2,5	Niewymagane
200	10	5	5	Niewymagane
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alkem Pharma GmbH,
Gutenbergstraße 13,
24941 Flensburg,
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2017