

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynagex XR, 82,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Lynagex XR, 165 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Lynagex XR, 330 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Lynagex XR, 82,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 82,5 mg pregabaliny.

*Lynagex XR, 165 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 165 mg pregabaliny.

*Lynagex XR, 330 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 330 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

*Lynagex XR, 82,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Biała, owalna tabletka bez linii podziału, bez nadruku po jednej stronie i z czarnym nadrukiem „ALV 379” po drugiej stronie, długości 19 mm, szerokości 12 mm i grubości około 7 mm.

*Lynagex XR, 165 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Żółta, owalna tabletka bez linii podziału, bez nadruku po jednej stronie i z czarnym nadrukiem „ALV 380” po drugiej stronie, długości 19 mm, szerokości 12 mm i grubości około 7 mm.

*Lynagex XR, 330 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu*  
Różowa, owalna tabletka bez linii podziału, bez nadruku po jednej stronie i z czarnym nadrukiem „ALV 381” po drugiej stronie, długości 19 mm, szerokości 12 mm i grubości około 8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lynagex XR jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u pacjentów dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawka wynosi od 165 mg do 660 mg na dobę, podawana raz na dobę po wieczornym posiłku.

Leczenie bólu neuropatycznego pregabalina o przedłużonym uwalnianiu można rozpocząć od dawki 165 mg na dobę, podawanej raz na dobę bezpośrednio po wieczornym posiłku i w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji może ona zostać zwiększona w ciągu tygodnia do 330 mg podawane raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu to

660 mg podawane raz na dobę, bezpośrednio po wieczornym posiłku.

#### *Zalecenie w przypadku pominięcia dawki*

Ważne jest, aby pacjent przyjmował tabletki regularnie, każdego dnia o tej samej porze. W przypadku pominięcia dawki leku Lynagex XR należy poinformować pacjenta, aby przyjął tę dawkę jak najszybciej i zawsze po posiłku, chyba że nadchodzi pora przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował pominiętej dawki i po prostu wrócił do zwykłego schematu dawkowania. Pacjentom nie wolno stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Zmiana postaci z pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu na pregabalinę o przedłużonym uwalnianiu*

W przypadku zmiany postaci z pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu na pregabalinę o przedłużonym uwalnianiu, w dniu zmiany należy poinstruować pacjenta, aby przyjął poranną dawkę pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu zgodnie z zaleceniami i rozpoczął leczenie pregabalina o przedłużonym uwalnianiu po wieczornym posiłku.

**Tabela 1. Zmiana z pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu na pregabalinę o przedłużonym uwalnianiu**

<b>Pregabalina o natychmiastowym uwalnianiu</b> <b>Całkowita dawka dobową</b> <b>(przyjmowana 2 do 3 razy na dobę)</b>	<b>Pregabalina o przedłużonym uwalnianiu</b> <b>Dawka</b> <b>(przyjmowana raz na dobę)</b>
75 mg na dobę	82,5 mg na dobę
150 mg na dobę	165 mg na dobę
225 mg na dobę	247,5 mg na dobę <sup>a</sup>
300 mg na dobę	330 mg na dobę
450 mg na dobę	495 mg na dobę <sup>b</sup>
600 mg na dobę	660 mg na dobę <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 247,5 mg = 3 x 82,5 mg, tabletki przyjmowane raz na dobę.

<sup>b</sup> 495 mg = 3 x 165 mg tabletki przyjmowane raz na dobę.

<sup>c</sup> 660 mg = 2 x 330 mg tabletki przyjmowane raz na dobę.

#### *Zakończenie przyjmowania pregabaliny*

Zgodnie z obecnie obowiązującą praktyką kliniczną, jeśli leczenie pregabalina musi być zakończone, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez ponad 1 tydzień (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Stosowanie pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecane u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CL<sub>cr</sub>) mniejszym niż 30 mL/min lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Ze względu na działania niepożądane zależne od dawki oraz ponieważ pregabalina jest wydalana głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki. Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej.

Ze względu na fakt, że klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno być przeprowadzone indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL<sub>cr</sub>), jak pokazano w Tabeli 2, stosując następujący wzór:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). Pacjenci poddawani hemodializie powinni być leczeni produktami leczniczymi o natychmiastowym uwalnianiu. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu, aby uzyskać wskazówki i zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku pacjentów poddawanych hemodializie.

**Tabela 2. Dostosowanie dawki pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu w zależności od czynności nerek**

Klirens kreatyniny ( $CL_{cr}$ ) (mL/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny (mg/dobę)				Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)			Dawka maksymalna (mg/dobę)	
$\geq 60$ mL/min	165	330	495 <sup>a</sup>	660 <sup>b</sup>	1 raz na dobę
30-60 mL/min	82,5	165	247,5 <sup>c</sup>	330	1 raz na dobę
$< 30$ /hemodializę	Dodatkowa dawka pregabaliny o natychmiastowym uwalnianiu				

<sup>a</sup> 495 mg = 3 x 165 mg, tabletki przyjmowane 1 raz na dobę

<sup>b</sup> 660 mg = 2 x 330 mg, tabletki przyjmowane 1 raz na dobę

<sup>c</sup> 660 mg = 3 x 82,5 mg, tabletki przyjmowane 1 raz na dobę

#### *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 Lynagex XR u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Lynagex XR musi być przyjmowany bezpośrednio po wieczornym posiłku.

Tabletki produktu leczniczego Lynagex XR należy połykać w całości nie należy ich dzielić, kruszyć czy rozgryzać. Tabletek nie należy łamać ponieważ może to wpływać na właściwości przedłużonego uwalniania (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynagex XR jest przeznaczony wyłącznie do podawania 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, u pacjentów z cukrzycą, których masa ciała zwiększa się podczas leczenia pregabalina, może być konieczne dostosowanie dawek hipoglikemizujących

produktów leczniczych.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu informowano 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.

#### Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem pregabalina rzadko notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub powodować zgon. W momencie przepisywania leku należy pacjenta poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie pregabaliny i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

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

Leczenie pregabalina było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 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 pregabalina niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabalina 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 do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu informowano również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

#### Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale niekiedy to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

#### Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalina. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas leczenia pregabalina wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalina należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować wycofanie się objawów.

#### Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. leków przeciwpastycznych) niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę,

przepisując pregabalinę w tym przypadku..

#### Depresja oddechowa

Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej związane ze stosowaniem pregabaliny. Pacjenci z zaburzeniem czynności układu oddechowego, chorobami układu oddechowego lub chorobami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, stosujący jednocześnie leki działające depresyjnie na OUN oraz w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Myśli i zachowania samobójcze

Informowano 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. Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, u pacjentów leczonych pregabalina stwierdzano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym metodykę opartą na samokontroli (ang. self-controlled study design) (porównującym okresy leczenia z okresami przerw w leczeniu u danej osoby) potwierdzono u pacjentów leczonych pregabalina istnienie zwiększonego ryzyka nowych zachowań samobójczych i śmierci w wyniku samobójstwa.

Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić zwrócenie się o pomoc medyczną w razie pojawienia się oznak myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią myśli i zachowania samobójcze, należy rozważyć przerwanie leczenia pregabalina.

#### Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalina z produktami, które mogą wywoływać zaparcia, 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).

#### Jednoczesne stosowanie z opioidami

Ze względu na ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego zaleca się ostrożność przy przepisywaniu pregabaliny do stosowania jednocześnie z opioidami (patrz punkt 4.5). W kliniczno-kontrolnym badaniu z udziałem pacjentów przyjmujących opioidy, u pacjentów, którzy jednocześnie z opioidem przyjmowali pregabalina, występowało wyższe ryzyko zgonu związanego ze stosowaniem opioidu w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie opioid (skorygowany iloraz szans 1,68 [95% CI 1,19 - 2,36]). To podwyższone ryzyko zaobserwowano przy małych dawkach pregabaliny ( $\leq 300$  mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04 - 2,22]) wraz z tendencją do wyższego ryzyka przy dużych dawkach pregabaliny ( $> 300$  mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

#### Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Stosowanie pregabaliny może powodować uzależnienie od leku mogące wystąpić przy dawkach terapeutycznych. Zgłaszano przypadki nadużywania oraz niewłaściwego stosowania. Pacjenci, którzy w przeszłości nadużywali substancji psychoaktywnych, mogą być bardziej narażeni na niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od pregabaliny i u takich pacjentów ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przed przepisaniem pacjentowi pregabaliny, należy dokładnie ocenić u pacjenta ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Pacjentów leczonych pregabalina należy monitorować pod kątem objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny, takich jak rozwój tolerancji na lek, zwiększanie dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środka uzależniającego.

### Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabalina obserwowano objawy odstawienia. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, drgawki, nadmierna potliwość i zawroty głowy. Wystąpienie objawów odstawienia po zaprzestaniu leczenia pregabalina może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. W razie konieczności zaprzestania leczenia pregabalina zaleca się stopniowe jej odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

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

Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabalina wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

### Encefalopatia

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

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Stosowanie pregabaliny w pierwszym trymestrze ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Pregabaliny nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści z leczenia dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.6).

## **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 stacjonarnym.

### Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki i śmierci u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina wraz z opioidami i (lub) innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

### Interakcje u pacjentów w podeszłym wieku

Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących 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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że pregabalina przenika przez łożysko u szczurów (patrz punkt 5.2). Pregabalina może przenikać przez łożysko u ludzi.

### *Ciężkie wady wrodzone*

Dane z badania obserwacyjnego prowadzonego w krajach skandynawskich, obejmującego ponad 2700 ciąż narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze, wykazały częstsze występowanie ciężkich wad wrodzonych (MCM, ang. major congenital malformation) w populacji dzieci (żywych lub martwo urodzonych) narażonych na pregabalinę w porównaniu z populacją dzieci, które nie były na nią narażone (5,9% w porównaniu z 4,1%).

Ryzyko poważnych wad wrodzonych w populacji dzieci narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze ciąży było nieco wyższe niż w populacji nienarażonej [skorygowany współczynnik zapadalności i 95% przedział ufności: 1,14 (0,96–1,35)] oraz w populacjach narażonych na lamotryginę [1,29 (1,01–1,65)] lub duloksetynę [1,39 (1,07–1,82)].

Analizy poszczególnych wad rozwojowych wykazały większe ryzyko wad rozwojowych układu nerwowego i oka, rozszczepów ustno-twarzowych oraz wad rozwojowych dróg moczowych i narządów płciowych, choć liczbowo wartości te były niewielkie, a szacunki nieprecyzyjne.

Pregabaliny nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (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 i (lub) dzieci jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak danych z badań klinicznych na temat wpływu pregabaliny na płodność kobiet.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg na dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne poczynionych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pregabalina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Lynagex XR 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 maszyn ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tych czynności.

## **4.8 Działania niepożądane**

Program badań klinicznych z pregabalina dotyczył ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalina i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W tabeli 3, poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta według klasy i częstości ich występowania [bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych.

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego 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 do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

**Tabela 3. Działania niepożądane pregabaliny**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	Neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Nastój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido
Niezbyt często	Omamy, napady lęku panicznego, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, agresja, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, nietypowe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie, zachowania samobójcze i myśli samobójcze
Częstość nieznana	Uzależnienie od leku
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
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	Omdlenia, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, położeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, <i>zaburzenia psychiczne</i> , zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, złe samopoczucie
Rzadko	<i>Drgawki</i> , zaburzenia węchu, hipokineza, dysgrafia, parkinsonizm
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
Rzadko	<i>Utrata wzroku</i> , <i>zapalenie rogówki</i> , wrażenie drżenia obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/ołśnienie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często	Obwodowe zawroty głowy
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>
Rzadko	<i>Wydłużenie odstępu QT</i> , tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa
Rzadko	<i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle
Częstość nieznana	Depresja oddechowa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Wymioty, nudności, zaparcia, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczka
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	

Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>
Rzadko	<i>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, zimne poty</i>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręczy szyi
Niezbyt często	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drżenie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni
Rzadko	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dysuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi
Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyt często	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, 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, myśli samobójcze, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. 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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowano w pięciu badaniach z udziałem dzieci i młodzieży 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 dwóch badań, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54 i n=431) 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. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w 14-dniowym badaniu z zastosowaniem

pregabaliny były: senność, zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka (patrz punkty 4.2 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, fax: + 48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Po wprowadzeniu do obrotu pregabaliny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój ruchowy. 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 2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, gabapentynoidy, 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 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.

Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu wykazano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym, wielodawkowym, wieloośrodkowym, trójramiennym, równoległym badaniu, w którym tabletkę pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu (produkt testowy) porównano z placebo i lekiem referencyjnym produktu leczniczego z pregabalina w postaci kapsułek twardych o natychmiastowym uwalnianiu u 453 dorosłych pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową. Było to 13-tygodniowe badanie dotyczące czasu trwania leczenia, podczas którego pacjentom podawano dawkę początkową 165 mg, a następnie zwiększano ją do dawki maksymalnej 660 mg. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była zmiana średniej tygodniowej oceny bólu od wartości początkowej do końca leczenia. Średnie odchylenie standardowe  $\pm$  SD (ang. standard deviation) zmiany średniego tygodniowego wyniku bólu od wartości początkowej do końca leczenia dla grupy testowej, referencyjnej i placebo wyniosła odpowiednio -3,43, -3,49 i -3,04. Obserwowane zmniejszenie średniej tygodniowej punktacji bólu było porównywalne w grupie pregabaliny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu i w grupie

referencyjnych produktów leczniczych. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę zarówno w przypadku produktu testowego, jak i produktu referencyjnego w porównaniu z placebo.

Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący odsetka pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie średniego tygodniowego wyniku bólu o 30% w badaniu III fazy, wynosił odpowiednio 87,07%, 87,70% i 76,86% dla pregabaliny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu, referencyjnego produktu leczniczego i placebo. Stwierdzono, że różnica ta jest statystycznie istotna zarówno w przypadku produktu testowego, jak i produktu referencyjnego w porównaniu z placebo.

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 u 35% pacjentów leczonych pregabalina i 18% pacjentów przyjmujących placebo uzyskano 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%.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pregabalina o przedłużonym uwalnianiu ma farmakokinetykę liniową z proporcjonalnym do dawki wzrostem maksymalnego stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) i pola pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) od 82,5–660 mg na dobę. Po wielokrotnym podaniu stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu około 72-96 godzin.

Pregabalina o przedłużonym uwalnianiu podawana raz na dobę po wieczornym posiłku ma równoważne AUC i niższe  $C_{max}$  w porównaniu z porównywalną dawką pregabaliny (Tabela 4). Zmienność  $C_{max}$  i AUC dla pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu jest mniejsza lub równa 25%.

**Table 4 Farmakokinetyka stanu stacjonarnego pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu 330 mg podawanej raz na dobę i pregabaliny 150 mg podawanej dwa razy na dobę**

	Pregabalina o przedłużonym uwalnianiu, podawana raz na dobę	Pregabalina BID
N	16	16
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	3851,11	4066,97
$T_{max,ss}$ (h)	12,0 (5,0-14,0)	3 (1,25-4,00)
$AUC_{tau,ss}$ (ng h/mL)	59501,12	58196,62

Uwaga: średnia geometryczna (%CV) dla  $AUC_{tau,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ , mediana (zakres) dla  $T_{max,ss}$

$AUC_{tau,ss}$  = powierzchnia pod krzywą podczas przerwy między dawkami w stanie stacjonarnym w;

BID = co 12 godzin;  $C_{max,ss}$  = maksymalne stężenia w stanie ustalonym; N = liczba pacjentów;  $T_{max,ss}$  = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego.

### Wchłanianie

Pregabalina jest wchłaniana z jelita cienkiego i bliższej części okrężnicy. Wchłanianie pregabaliny w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest liniowe i proporcjonalne do dawki.

Biodostępność pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu jest zmniejszona, jeśli przyjmuje się ją na

pusty żołądek.

Biodostępność pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu jest zmniejszona, jeśli pregabalina jest przyjmowana na pusty żołądek. Wartość AUC jest o około 30–50% mniejsza w przypadku podawania pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu na czczo w porównaniu z przyjęciem po wieczornym posiłku.

W przypadku podawania pregabaliny o przedłużonym uwalnianiu po wieczornym posiłku o wartości 800–1000 kalorii (50% tłuszczu, 20% białka, 30% węglowodanów), średnie maksymalne stężenie w osoczu występuje po 8 godzinach.

#### 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 szczurów. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,56 L/kg mc. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

#### Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie, około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci niezmięnionej 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 niezmięnionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji pregabaliny wynosi 6,3 godziny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Klirensy: osoczowy i nerkowy pregabaliny są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 Zaburzenie czynności nerek).

Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 2).

#### 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 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.

#### Zaburzenie czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas zabiegu hemodializy (po 4 godzinnym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że główną drogą eliminacji leku jest eliminacja przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, po zabiegu hemodializy zaś należy podać dawkę dodatkową (patrz punkt 4.2 Tabela 2).

#### Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci niezmięnionej 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. na 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 pola pod krzywą AUC była mniejsza o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła  $\geq 30$  kg.

Czas półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat i od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabaliny po podaniu doustnym, masa ciała była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Nie ustalono farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.8).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. Może być zatem wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny u pacjentów, u których doszło do związanego z wiekiem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Tabela 2).

#### Kobiety karmiące piersią

Farmakokinetykę pregabaliny w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin (300 mg na dobę) zbadano u 10 kobiet w okresie laktacji, będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Laktacja miała niewielki (lub żaden) wpływ na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina przenikała do mleka ludzkiego, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem ludzkim (zakładając średnie dzienne spożycie mleka 150 mL/kg mc. na dobę) przez kobiety przyjmujące pregabalinę w dawce 300 mg na dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc. na dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg na dobę – 0,62 mg/kg mc. na 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 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 jako niemające znaczenia klinicznego bądź mające minimalne znaczenie kliniczne.

Na podstawie wyników serii testów przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* pregabalina nie wykazuje działania genotoksycznego.

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, dla większych ekspozycji zaś 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 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 działanie to nie było widoczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Hypromeloza typ 2208  
Hydroksypropyloceluloza  
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy  
Krospowidon typ A  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna, bezwodna

#### Otoczka tabletki:

*Lynagex XR 82,5 mg*  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk

*Lynagex XR 165 mg*  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk

Żelaza tlenek, żółty (E172)  
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

*Lynagex XR 330 mg*  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek, czerwony (E172)  
Żelaza tlenek, czarny (E172)

Tusz do nadruku  
Szelak (20% estryfikowany) roztwór etanolowy 45%  
Żelaza tlenek, czarny (E172)  
Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

*Lynagex XR 82,5 mg*  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

*Lynagex XR 165 mg i Lynagex XR 330 mg*  
Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tekturowe pudełko zawierające biały, okrągły pojemnik HDPE z wieczkiem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Opakowanie zawierające 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Środka osuszającego nie należy połykać.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**



Lynagex XR, 82,5 mg  
Pozwolenie nr: 28559

Lynagex XR, 165 mg  
Pozwolenie nr: 28560

Lynagex XR, 330 mg  
Pozwolenie nr: 28561

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTULECZNICZEGO**

27.02.2025 r.