

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Stada, 25 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Stada, 50 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Stada, 75 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Stada, 150 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Stada, 225 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Stada, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pregabalin Stada, 25 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 35,0 mg laktozy jednowodnej.

Pregabalin Stada, 50 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 70,0 mg laktozy jednowodnej.

Pregabalin Stada, 75 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 8,25 mg laktozy jednowodnej.

Pregabalin Stada, 150 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 16,5 mg laktozy jednowodnej.

Pregabalin Stada, 225 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 225 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 24,75 mg laktozy jednowodnej.

Pregabalin Stada, 300 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu.
Każda kapsułka twarda zawiera 33,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka twarda 25 mg: kolor biały, rozmiar 4 (około 14 mm).
Kapsułka twarda 50 mg: kolor biały, rozmiar 3 (około 16 mm). Korpus jest dodatkowo oznaczony czarną kolistą linią.
Kapsułka twarda 75 mg: kolor biało-pomarańczowy, rozmiar 4 (około 14 mm).
Kapsułka twarda 150 mg: kolor biały, rozmiar 2 (około 18 mm).
Kapsułka twarda 225 mg: kolor biało-jasnopomarańczowy, rozmiar 1 (około 19 mm). Korpus jest dodatkowo oznaczony czarną kolistą linią.

Kapsułka twarda 300 mg: kolor biały, rozmiar 0 (około 22 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny

Produkt Pregabalin Stada jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Padaczka

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Ból neuropatyczny

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie, w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.

Padaczka

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg na dobę można osiągnąć po kolejnym tygodniu.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę, 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 i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg na dobę można zastosować po kolejnym tygodniu.

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).

Zaburzenia czynności nerek

Pregabalina jest wydalana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Ze względu na fakt, że klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), redukcja dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), według zasad podanych w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

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

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL _{cr}) (ml/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny*		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥60	150	600	2xd lub 3xd
≥30 - <60	75	300	2xd lub 3xd
≥15 - <30	25 – 50	150	Raz na dobę lub 2xd
<15	25	75	Raz na dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25	100	Pojedyncza dawka ⁺

3xd = trzy dawki podzielone

2xd = dwie dawki podzielone

* Całkowitą dawkę dobową (mg/dobę) należy podzielić stosownie do schematu dawkowania

+ Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat). Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby 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 Pregabalin Stada można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Produkt leczniczy Pregabalin Stada jest przeznaczony 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 pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabalina, mogą wymagać modyfikacji dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalina 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 pregabalina wiązało się z zawrotami głowy i sennością, które mogą powodować zwiększenie częstości występowania przypadkowych urazów (upadków) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego pacjentom należy zalecić, aby zachowali ostrożność do momentu ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku

W badaniach z grupą kontrolną 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 badaniach klinicznych, w których wykonywano badania narządu wzroku, częstość występowania pogorszenia 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 leku do obrotu zgłaszano również występowanie działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym utratę wzroku, niewyraźne widzenie lub inne zmiany ostrości widzenia, spośród których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

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

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych dotyczących odstawienia jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym i zastosowania monoterapii pregabalina, po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko i długotrwałego leczenia pregabalina. Donoszono o następujących zdarzeniach: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

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

Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dostępne dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalina. Reakcje te obserwowano głównie u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii

pregabalina stosowana z powodu bólu neuropatycznego. Należy zachować ostrożność stosując pregabalina w tej grupie pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować ustąpienie 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 w przypadku przepisywania pregabaliny takim pacjentom.

Myśli i zachowania samobójcze

Donoszono o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach. Metaanaliza badań randomizowanych, kontrolowanych placebo oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem pregabaliny.

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

Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalina z produktami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających zaparciom (szczególnie u kobiet i osób w podeszłym wieku).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz obserwować tych pacjentów w kierunku objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji na lek, zwiększania dawki, poszukiwania środka uzależniającego).

Encefalopatia

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

Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ pregabalina jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w moczu, 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, jest mało prawdopodobne, że będzie wywoływać interakcje farmakokinetyczne lub im podlegać.

Badania in vivo i analiza farmakokinetyki populacyjnej

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 farmakokinetyki populacyjnej 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. 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 leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalinę wraz z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina i oksykodon działają addytywnie w kontekście wywoływania zaburzeń funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u osób w wieku podeszłym

Nie prowadzono swoistych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych 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

Ponieważ potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Pregabaliny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (jeśli korzyść dla matki wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/niemowląt jest nieznan. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie pregabalina, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak dostępnych 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 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. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych wyników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, z których ponad 5600 brało udział w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Nasilenie działań niepożądanych zwykle było łagodne lub umiarkowane. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia produktu leczniczego 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 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 czcionką pochylą przedstawiono dodatkowe działania pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Niezbyt często	Neutropenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> Niezbyt często	<i>Nadwrażliwość</i>
Rzadko	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje uczuleniowe</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Jadłowstręt, hipoglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Często	Nastroj euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido
Niezbyt często	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, nietypowe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie

<p>Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często</p> <p>Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Zawroty głowy, senność, bóle głowy</p> <p>Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, dyzartria, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, nadmierne uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg</p> <p>Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i>, nadreaktywność psychoruchowa, dyskinezy, 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></p> <p><i>Drgawki</i>, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia</p>
<p>Zaburzenia oka Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Nieostre widzenie, podwójne widzenie</p> <p>Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, ubytki pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka</p> <p><i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i>, wrażenie drgania widzianego obrazu, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie</p>
<p>Zaburzenia ucha i błędnika Często</p> <p>Niezbyt często</p>	<p>Zawroty głowy</p> <p>Przeczulica słuchowa</p>
<p>Zaburzenia serca Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i></p> <p><i>Wydłużenie odstępu QT</i>, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa</p>
<p>Zaburzenia naczyniowe Niezbyt często</p>	<p>Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała</p>
<p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość błony śluzowej nosa</p> <p><i>Obrzęk płuc</i>, uczucie ucisku w gardle</p>

<p>Zaburzenia żołądka i jelit Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Wymioty, <i>nudności</i>, zaparcie, <i>biegunka</i>, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej</p> <p>Refluks żołądkowo-przelykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust</p> <p>Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i>, zaburzenia połykania</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p>	<p>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych *</p> <p>Żółtaczka</p> <p>Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby</p>
<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i></p> <p><i>Zespół Stevensa-Johnsona</i>, zimne poty</p>
<p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi</p> <p>Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni</p> <p>Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)</p>
<p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Nietrzymanie moczu, dyzuria</p> <p>Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>zatrzymanie moczu</i></p>
<p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p>	<p>Zaburzenia erekcji</p> <p>Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi</p> <p>Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i></p>
<p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często</p> <p>Niezbyt często</p>	<p>Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie upojenia alkoholowego, nietyczne samopoczucie, zmęczenie</p> <p>Uogólnione obrzęki, <i>obrzęk twarzy</i>, ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie</p>

Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

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

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienne po przerwaniu krótko i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Oдноśnie przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dostępne dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w trzech badaniach z udziałem populacji pediatrycznej, u pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z napadami częściowymi, n = 295, badanie farmakokinetyki i tolerancji, n = 65 i trwające 1 rok otwarte badanie bezpieczeństwa, n = 54) było podobne do obserwowanego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w 12-tygodniowym badaniu z leczeniem pregabalina były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększony apetyt, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój.

Zgłaszano również napady padaczkowe.

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Substancja czynna, pregabalina, to analog kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)[kwas (S)3(aminometylo)5metyloheksanowy]

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 półpaścu i urazie rdzenia kręgowego. Nie przeprowadzono badań skuteczności leku na innych modelach bólu neuropatycznego.

Pregabalina była oceniana w 10 kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 13 tygodni z zastosowaniem dawkowania dwa razy na dobę (2xd) i do 8 tygodni z zastosowaniem dawkowania trzy razy na dobę (3xd). Ogólnie profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania 2xd i 3xd były podobne.

W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni w bólu neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia. Efekt ten utrzymywał się przez cały okres badania.

W kontrolowanych badaniach klinicznych w obwodowym bólu neuropatycznym u 35% pacjentów leczonych pregabalina i u 18% pacjentów przyjmujących placebo stwierdzono poprawę w wynikach skali bólu o 50%. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano u 33% pacjentów przyjmujących pregabalina i u 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 dotyczącym ośrodkowego bólu neuropatycznego u 22% pacjentów leczonych pregabalina i u 7% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono poprawę punktacji nasilenia bólu o 50%.

Padaczka

Terapia skojarzona

Pregabalina była oceniana w 3 kontrolowanych badaniach klinicznych, trwających 12 tygodni, w których podawano lek według schematów dawkowania 2xd lub 3xd. Ogólnie profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania 2xd i 3xd były podobne.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i u młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) z napadami częściowymi, były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat przeprowadzonego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny jako terapii

wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i trwającego 1 rok otwartego badania bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę dzieci i młodzieży z padaczką, w wieku od 3 miesięcy do 16 lat, wskazują, że działania niepożądane, takie jak gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych, występowały częściej niż w badaniach przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z padaczką (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

W 12-tygodniowym badaniu kontrolnym placebo, przydzielono dzieciom pregabalinę w dawce 2,5 mg / kg mc./dobę (maksymalnie 150 mg / dobę), pregabalinę w dawce 10 mg / kg mc./dobę (maksymalnie 600 mg / dobę) lub placebo. Odsetek osób z co najmniej 50% zmniejszeniem napadów częściowych w porównaniu do wartości wyjściowej wyniósł 40,6% pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 10 mg / kg mc./dobę ($p = 0,0068$ vs. placebo), 29,1% pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 2,5 mg / kg / dzień ($p = 0,2600$ dla placebo) i 22,6% dla osób otrzymujących placebo.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)

Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym lek podawano według schematu dawkowania 2xd. Nie wykazano równoważności (*noninferiority*) pregabaliny względem lamotryginy w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6miesięczny 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 46 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 - HAMA) zaobserwowano w pierwszym tygodniu leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych (trwających 48 tygodni) poprawa o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowana była u 52% pacjentów leczonych pregabaliną i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach z grupą kontrolną niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3 600 pacjentów przeprowadzono badania narządu wzroku (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 pregabaliną i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabaliną i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabaliną i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie ustalonym jest podobna u zdrowych ochotników, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z bólem przewlekłym.

Wchłanianie

Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi $\geq 90\%$ i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan ustalony zostaje osiągnięty po 24 do 48 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona, jeśli lek podawany jest wraz z posiłkiem, co powoduje zmniejszenie C_{max} o około 2530% i opóźnienie t_{max} do około 2,5 godzin. Niemniej podawanie pregabaliny z posiłkami 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 samic. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,56 l/kg. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie, około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci 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 Senancjomeru do Renancjomeru.

Eliminacja

Pregabalina jest wydalana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmięnionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji pregabaliny wynosi 6,3 godziny. Klirensy: osoczowy i nerkowy pregabaliny są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 Zaburzenie czynności nerek). Konieczna jest modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość lub nieliniowość

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

Płeć

Badania kliniczne wskazują, że płeć nie wpływa w sposób istotny klinicznie na stężenia pregabaliny w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas zabiegu hemodializy (po 4-godzinnym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu obniża się o około 50 %). Ze względu na to, że główną drogą eliminacji leku jest eliminacja przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, po zabiegu hemodializy zaś należy podać dawkę dodatkową (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci 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./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 ramach badania oceniającego farmakokinetykę i tolerancję leku.

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 leku.

W każdej grupie wiekowej wartości C_{max} i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz z rosnącą dawką. 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% wyższy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥ 30 kg.

Okres 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.

Brak danych dotyczących farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne z obniżeniem klirensu kreatyniny związanym z wiekiem. 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, co najmniej 12 tygodni po porodzie. Laktacja miała niewielki wpływ lub nie miała wpływu na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina przenikała do mleka ludzkiego, a jej średnie stężenie w stanie ustalonym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem matki (zakładając średnie dzienne spożycie mleka 150 ml/kg mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc./dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę – 0,62 mg/kg mc./dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek stosowanych klinicznie. W badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonych u szczurów i małp, obserwowano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w postaci zmniejszenia aktywności, nadmiernej aktywności i ataksji. Po długotrwałej ekspozycji na pregabalinę w dawkach co najmniej 5-krotnie przekraczających średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych często obserwowano zwiększoną częstość występowania zaniku siatkówki.

Nie stwierdzono działań teratogennych pregabaliny u myszy, szczurów i 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 po ekspozycji >2 razy większej od maksymalnej zalecanej ekspozycji u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający i objawiał się wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano za pozbawione 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 przy ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów przy ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, a przy większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaków krwionośnych (*haemangiosarcoma*). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonka. Na podstawie danych klinicznych

uzyskanych podczas obserwacji krótkoterminowej i ograniczonych danych uzyskanych podczas obserwacji długoterminowej nie stwierdzono zmian płytek krwi 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, aczkolwiek 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 wzrostu masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi. U młodych szczurów, 12 tygodnie po ekspozycji na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą ekspozycję u ludzi, obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po ekspozycji efekt ten nie był już zauważalny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana,, kukurydziana
Talk

Otoczka kapsułki

25 mg

Korpus i wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

50 mg

Korpus i wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy

75 mg

Korpus: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

Wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)

150 mg

Korpus i wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

225 mg

Korpus: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

Wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy

300 mg

Korpus: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171)

Wieczko: Żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 21, 28, 30, 56, 60, 70, 84, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

50 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

75 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

150 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 21, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

225 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

300 mg

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14, 21, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 lub 210 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pregabalin Stada, 25 mg, kapsułki twarde: 24571
Pregabalin Stada, 50 mg, kapsułki twarde: 24572
Pregabalin Stada, 75 mg, kapsułki twarde: 24573
Pregabalin Stada, 150 mg, kapsułki twarde: 24574
Pregabalin Stada, 225 mg, kapsułki twarde: 24575
Pregabalin Stada, 300 mg, kapsułki twarde: 24576

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.12.2019