CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Medreg, 75 mg, kapsułki, twarde
Pregabalin Medreg, 150 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pregabalin Medreg, 75 mg:
Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 7,885 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pregabalin Medreg, 150 mg:
Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg pregabaliny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 15,675 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Pregabalin Medreg, 75 mg:
Kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze nr. 4, z białym korpusem i bordowym wieczkiem, zawierające biały lub prawie biały proszek.

Pregabalin Medreg, 150 mg:
Kapsułki żelatynowe, twarde, w rozmiarze nr. 2, z białym wieczkiem i białym korpusem, zawierające biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny
Produkt leczniczy Pregabalin Medreg jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

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

Uogólnione zaburzenia lękowe
Produkt leczniczy Pregabalin Medreg jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. *Generalised Anxiety Disorder,* GAD) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Uogólnione zaburzenia lękowe
Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.

Leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz tolerancji, dawkę tę po 1 tygodniu leczenia można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Po upływie jeszcze jednego tygodnia można wprowadzić dawkę maksymalną 600 mg na dobę.

Przerwanie leczenia 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 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), redukcję dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów dializowanych dobowa dawka 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 dobowa dawka pregabaliny***		**Schemat dawkowania**
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥ 60	150	600	BID lub TID

≥ 30 - < 60	75	300	BID lub TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	Raz na dobę lub BID
< 15	25	75	Raz na dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25	100	Dawka pojedyncza[+]

TID (ang. *Three Divided Doses*) = 3 razy na dobę
BID (ang. *Two Divided Doses*) = 2 razy na dobę
[*] Całkowita dawka dobowa (mg/dobę) powinna być podzielona według schematu dawkowania
[+] Dawka uzupełniająca jest podawana jednorazowo.

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

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz u młodzieży (12-17 lat) nie zostały określone. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować 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 Pregabalin Medreg może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.
Produkt leczniczy Pregabalin Medreg jest przeznaczony wyłącznie do przyjmowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z cukrzycą
Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabaliną, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości
Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak: obrzęk twarzy, ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne
Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku
W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabaliną, niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustępował w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną, niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub 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 odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabaliną po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia
Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabaliną 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 pregabaliną może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. W razie konieczności zaprzestania leczenia pregabaliną 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 pregabaliną wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

Zastoinowa niewydolność serca
Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może prowadzić do ustąpienia 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 przeciwspastycznych) niezbędnych w leczeniu tego stanu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku zapisywania pregabaliny takim pacjentom.

Depresja oddechowa
Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej związane ze stosowaniem pregabaliny. Pacjenci z upośledzeniem 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
Zgłaszano występowanie 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 produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych pregabaliną stwierdzano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym metodykę opartą na samokontroli (porównującym okresy leczenia z okresami przerw w leczeniu u danej osoby) potwierdzono u pacjentów leczonych pregabaliną 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 pregabaliną

Osłabienie 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 jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalinę z produktami leczniczymi, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólowe. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

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 stosujących opioidy, u pacjentów którzy jednocześnie z opioidem przyjmowali pregabalinę, występowało wyższe ryzyko zgonu związanego ze stosowaniem opioidu w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie opioid (skorygowany iloraz szans (ang. *adjusted Odds Ratio*, aOR) 1,68 [95% CI 1,19-2,36]). To podwyższone ryzyko zaobserwowano przy małych dawkach pregabaliny (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI 1,04-2,22]) wraz z tendencją do wyższego ryzyka przy dużych dawkach pregabaliny (> 300 mg, aOR 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 pregabaliny pacjentowi należy dokładnie ocenić u niego ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

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

Encefalopatia

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

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja
Stosowanie produktu leczniczego Pregabalin Medreg 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).

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

Laktoza
Produkt leczniczy Pregabalin Medreg zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badania in vivo i analiza farmakokinetyczna populacji
Odpowiednio, w badaniach *in vivo* nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy pregabaliną a fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, lamotryginą, gabapentyną, lorazepamem, oksykodonem lub etanolem. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, diuretyki, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramat 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 w stanie stacjonarnym żadnej z tych substancji.

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy
Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki oraz śmierci pacjentów, którzy przyjmowali pregabalinę wraz z opioidami i (lub) innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie z oksykodonem, w odniesieniu do zaburzeń funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u pacjentów w podeszłym wieku
Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących farmakodynamicznych interakcji u ochotników w podeszłym wieku. Interakcje z innymi lekami badano wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

Poważne wady wrodzone
Dane z badania obserwacyjnego prowadzonego w krajach skandynawskich, obejmującego ponad 2 700 ciąż narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze, wykazały częstsze występowanie ciężkich wad wrodzonych (ang. *Major Congenital Malformation*, MCM) w populacji dzieci (żywych lub martwo urodzonych) narażonych na pregabalinę niż w populacji dzieci, które nie były na nią narażone (5,9% w porównaniu z 4,1%)

Ryzyko MCM 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.

Produktu leczniczego Pregabalin Medreg nie należy stosować w okresie ciąży (chyba że oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią
Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/niemowląt 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/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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Pregabalin Medreg wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Produkt leczniczy Pregabalin Medreg może wywoływać zawroty głowy i senność, i z tego powodu może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie

obsługiwali maszyn, ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy ten produkt leczniczy nie wpływa u nich na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8 900 pacjentów, którzy otrzymywali pregabalinę, z tego ponad 5 600 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 pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W tabeli 2, poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta, według klasy i częstości ich występowania: bardzo często [(≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	*Nadwrażliwość*
Rzadko	*Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenność,
Niezbyt często	Omamy, napady paniki, 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, myśli samobójcze
Częstość nieznana	*Uzależnienie od leku*

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, senność, bóle głowy
Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg
Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, *utrata przytomności*, nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, *zaburzenia psychiczne*, zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, *złe samopoczucie*
Rzadko	*Drgawki*, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia, parkinsonism
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
Rzadko	*Utrata wzroku*, *zapalenie rogówki*, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, *zastoinowa niewydolność serca*
Rzadko	*Wydłużenie odstępu QT*, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy, marznięcie odsiebnych części ciała
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa
Rzadko	*Obrzęk płuc*, uczucie ucisku w gardle
Częstość nieznana	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, *nudności*, zaparcie, *biegunka*, 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, *obrzęk języka*, zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczka
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, *świąd*
Rzadko	*Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona*, zimne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi
Niezbyt często	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni
Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, *retencja moczu*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi
Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, *ginekomastia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyt często	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, *obrzęk twarzy*, ucisk w klatce piersiowej, ból, goraczka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

* Zwiększenie aminotransferazy alaninowej (ang. *Alanine Aminotransferase,* AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (ang. *Aspartate Aminotransferase,* AspAT).

Obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. Objawy te mogą wskazywać na uzależnienie od leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.
Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w pięciu badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, n=175; badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; i dwa roczne badania, prowadzone metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54 i n=431) był podobny do występującego w badaniach u pacjentów dorosłych z padaczką. Najczęstszymi zdarzeniami

niepożądanymi obserwowanymi w 12-tygodniowym badaniu podczas leczenia pregabaliną były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększony apetyt, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w 14-dniowym badaniu z zastosowaniem pregabaliny były senność, zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.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 także występowanie napadów drgawkowych.
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 przeciwbólowe, gabapentynoidy, kod ATC: N02BF02.

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

Mechanizm działania
Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α_2-δ) 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 przebytym półpaścu i urazie rdzenia kręgowego. Nie przeprowadzono badań na innych modelach bólu neuropatycznego.

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w bólu neuropatycznym pochodzenia obwodowego 35% pacjentów leczonych pregabaliną i 18% pacjentów przyjmujących placebo wyraziło poprawę o 50% w wynikach skali nasilenia bólu. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano u 33% pacjentów przyjmujących pregabalinę i 18% pacjentów przyjmujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, poprawę obserwowano u 48% pacjentów leczonych pregabaliną i u 16% przyjmujących placebo.

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w bólu neuropatycznym pochodzenia ośrodkowego u 22% pacjentów leczonych pregabaliną i u 7% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono poprawę w punktowej ocenie nasilenia bólu o 50%.

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

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat oraz 14-dniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 175 pacjentów z populacji dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz dwóch trwających 1 rok otwartych badań oceniających bezpieczeństwo z udziałem, odpowiednio, 54-osobowej i 431-osobowej grupy dzieci i młodzieży z padaczką, w wieku od 3 miesięcy do 16 lat, wykazały częstsze występowanie działań niepożądanych, takich jak gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych, niż w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

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

W 14-dniowym badaniu kontrolowanym placebo, dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) przypisano do grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc. na dobę, pregabalinę w dawce 14 mg/kg mc. na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Mediana częstości 24-godzinnych napadów przed rozpoczęciem leczenia i podczas wizyty końcowej wyniosła, odpowiednio, 4,7 i 3,8 w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc. na dobę, 5,4 i 1,4 w grupie otrzymującej pregabalinę w dawce 14 mg/kg mc. na dobę, oraz 2,9 i 2,3 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie pregabaliny w dawce 14 mg/kg mc. na dobę znacząco zmniejszało przekształconą logarytmicznie częstość napadów częściowych w porównaniu z częstością ich występowania w grupie otrzymującej placebo (p=0,0223); w grupie otrzymującej pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc. na dobę nie stwierdzono poprawy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie

uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *Primary Generalized Tonic-Clonic*, PGTC), 219 badanym (w wieku od 5 do 65 lat, w tym 66 w wieku od 5 do 16 lat) przypisano do grupy leczonych, jako terapią wspomagającą pregabaliną, w dawce 5 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 300 mg/dobę), 10 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) lub przypisano do grupy otrzymującej placebo. Odsetek pacjentów, u których częstość napadów PGTC zmniejszyła się o co najmniej 50%, wynosił w grupie leczonej pregabaliną w dawce 5 mg/kg mc. na dobę, pregabaliną w dawce 10 mg/kg mc. na dobę oraz w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio, 41,3%, 38,9% i 41,7%.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)
Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym lek podawano według schematu dawkowania BID. Nie wykazano równoważności pregabaliny względem lamotryginy w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6-miesięczny okres wolny od napadów drgawek. Pregabalina i lamotrygina były podobnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

Uogólnione zaburzenia lękowe
Pregabalina była oceniana w 6 kontrolowanych badaniach trwających 4-6 tygodni, w 8-tygodniowym badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku, a także w badaniu długookresowym, dotyczącym zapobiegania nawrotom objawów zaburzenia z 6-miesięczną fazą prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby.

Zmniejszenie nasilenia objawów GAD określane za pomocą skali oceny lęku Hamiltona (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) zaobserwowano w pierwszym tygodniu leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych (trwających 4-8 tygodni) poprawa o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowana była u 52% pacjentów leczonych pregabaliną i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabaliną, niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3 600 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne (obejmujące badania ostrości widzenia, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono zmniejszenie ostrości widzenia u 6,5% pacjentów leczonych pregabaliną i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabaliną i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabaliną i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników, 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 ≥ 90% i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 24 do 48 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona, jeśli lek podawany jest wraz z pokarmem, co powoduje zmniejszenie C_{max} o około 25-30% i opóźnienie t_{max} o około 2,5 godziny. Podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma jednak istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

Dystrybucja
W badaniach przedklinicznych pregabalina przenikała przez barierę krew-mózg u myszy, szczurów

i małp. Pregabalina przenika przez łożysko u szczurów i jest obecna w mleku karmiących samic. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,56 L/kg. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm
W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie, około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci niezmienionej pregabaliny. *N*-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano racemizacji pregabaliny z *S*-enancjomeru do *R*-enancjomeru.

Eliminacja
Pregabalina jest wydalana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji pregabaliny wynosi 6,3 godziny. Klirensy: osoczowy i nerkowy pregabaliny są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 Zaburzenie czynności nerek).

Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość i (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 1).

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 niezmienionej z moczem, 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 i 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 zwiększoną dawką w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg,

ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥ 30 kg.

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

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

Nie ustalono farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku
Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. Może być zatem wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny u pacjentów, u których doszło do związanego z wiekiem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Kobiety karmiące piersią
Farmakokinetykę pregabaliny w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin (300 mg dawki dobowej) 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 kobiecego, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez niemowlę z mlekiem kobiecym (zakładając średnie dobowe spożycie mleka 150 mL/kg mc. na dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc. na dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/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 OUN 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 zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów ani królików. Toksyczność względem płodów u szczurów i królików obserwowano jedynie po podaniu dawek istotnie większych od tych stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności prenatalnej i (lub) pourodzeniowej pregabalina wywoływała zaburzenia rozwojowe u młodych szczurów po ekspozycji > 2 razy większej od maksymalnej, zalecanej ekspozycji u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający, i objawiał się wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano za bez znaczenia klinicznego bądź mające minimalne znaczenie kliniczne.

W serii testów przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* pregabalina nie była genotoksyczna.

U szczurów i myszy przeprowadzono dwuletnie badania karcynogenności pregabaliny.
Nie obserwowano występowania guzów u szczurów po ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów po ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, zaś przy większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego (ang. *haemangiosarcoma*). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy, wywołanych przez pregabalinę, wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonka. W obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

Rodzaje toksyczności nie różniły się jakościowo w grupie młodych szczurów i szczurów dorosłych, jakkolwiek młode szczury są bardziej wrażliwe na działanie leku. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano objawy kliniczne dotyczące OUN - nadreaktywność i bruksizm, a także zmiany we wzrastaniu (przejściowe zahamowanie tempa zwiększenia masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5-krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi. U młodych szczurów 1-2 tygodnie po ekspozycji na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą ekspozycję u ludzi obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po ekspozycji efekt ten nie był widoczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk

Zawartość żelatynowej kapsułki twardej:
Pregabalin Medreg, 75 mg:
Indygokarmin (E 132)
Erytrozyna (E 127)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Pregabalin Medreg, 150 mg:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 112 kapsułek twardych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwanie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pregabalin Medreg, 75 mg: pozwolenie nr: 28690
Pregabalin Medreg, 150 mg: pozwolenie nr: 28691

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024-11-08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-07-15