

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pragiola, 25 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 50 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 75 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 100 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 150 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 200 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 225 mg, kapsułki, twarde  
Pragiola, 300 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera, odpowiednio, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg lub 300 mg pregabaliny (*Pregabalinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

25 mg, kapsułki, twarde: biała kapsułka z czarnym napisem P25 na wieczku kapsułki; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 13,8-14,8 mm

50 mg, kapsułki, twarde: korpus kapsułki jest biały, wieczko kapsułki - jasnożółte; na wieczku kapsułki znajduje się czarny napis P50; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 15,3-16,2 mm

75 mg, kapsułki, twarde: brązowawożółta kapsułka z czarnym napisem P75 na wieczku kapsułki; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 13,8-14,8 mm

100 mg, kapsułki, twarde: czerwonawobrazowa kapsułka z białym napisem P100 na wieczku kapsułki; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 15,3-16,2 mm

150 mg, kapsułki, twarde: korpus kapsułki jest biały, wieczko kapsułki - żółtawobrazowe; na wieczku kapsułki znajduje się czarny napis P150; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 17,2-18,3 mm

200 mg, kapsułki, twarde: brązowa kapsułka z czarnym napisem P200 na wieczku kapsułki; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 18,7-19,8 mm

225 mg, kapsułki, twarde: korpus kapsułki jest biały, wieczko kapsułki - brązowe; na wieczku kapsułki znajduje się czarny napis P225; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 18,7-19,8 mm

300 mg, kapsułki, twarde: korpus kapsułki jest biały, wieczko kapsułki - ciemnobrazowe; na wieczku kapsułki znajduje się biały napis P300; kapsułka zawiera proszek w kolorze białym do białawego; długość kapsułki: 20,0-22,1 mm

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### *Ból neuropatyczny*

Produkt leczniczy Pragiola jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

#### *Padaczka*

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

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

Produkt leczniczy Pragiola jest wskazany w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych (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 3-7 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 leczenia.

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

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 niezmiennionej. Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), dlatego zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno być przeprowadzone indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL<sub>Cr</sub>), jak pokazano w Tabeli 1, przy zastosowaniu następującego wzoru:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin).

U pacjentów dializowanych dobową dawkę pregabaliny powinna być dostosowana do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, pacjent powinien otrzymywać dodatkową dawkę bezpośrednio po każdym czterogodzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CLcr) (ml/min)	Całkowita dobową dawkę 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 <sup>+</sup>

TID = 3 razy na dobę

BID = 2 razy na dobę

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

+ Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Pragiola może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

Produkt leczniczy Pragiola jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci z cukrzycą

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjenci z cukrzycą, których masa ciała zwiększa się podczas leczenia pregabalina, mogą wymagać dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki 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 było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko przypadkowego zranienia (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 chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

#### Objawy związane z narządem wzroku

W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabalina niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustępował w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości wzroku 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 pregabaliny do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości wzroku, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich poprawy.

#### Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale w niektórych przypadkach 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 pregabalina po opanowaniu napadów za pomocą pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

#### Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące zdarzenia: 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, 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 pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabalina wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalina należy ostrożnie stosować u tych 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 zapisywania pregabaliny tym pacjentom.

### 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 niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka pod wpływem pregabaliny.

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

### Oslabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), podczas stosowania pregabaliny z lekami, 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 1,68 [95% CI 1,19 - 2,36]). To podwyższone ryzyko zaobserwowano przy małych dawkach pregabaliny ( $\leq 300$  mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04 - 2,22]) wraz z tendencją do wyższego ryzyka przy dużych dawkach pregabaliny ( $> 300$  mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

### Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

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.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

### Badania *in vivo* i analiza farmakokinetyczna populacji

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

### Doustne leki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykoncepcyjnych noretysteronu i (lub) etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z leków w stanie stacjonarnym.

### Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki i zgonu u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalinę oraz opioidy i (lub) inne produkty lecznicze działające hamująco na OUN. Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

### Interakcje u pacjentów w podeszłym wieku

Nie prowadzono swoistych 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 u mężczyzn i kobiet

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

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży.

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

Produktu leczniczego Pragiola 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 nieznan. 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 obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów, którzy otrzymywali pregabalinę, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność.

Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia pregabaliny 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.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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)]. 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 pregabaliny do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	Neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	<i>Nadwrażliwość</i>
Rzadko	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Jadłowstręt, hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Nastój 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, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Zawroty głowy, senność, bóle głowy
Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg
Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, <i>zaburzenia psychiczne</i> , zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia,

	brak smaku, <i>złe samopoczucie</i>
Rzadko	<i>Drgawki</i> , zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
Rzadko	<i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i> , wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>
Rzadko	<i>Wydłużenie odstępu QT</i> , tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa
Rzadko	<i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przelykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczką
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>
Rzadko	<i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , zimne poty
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Zaburzenia erekcji



Niezbyt często	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi
Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
Niezbyt często	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

\* Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST)

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabalina, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w czterech badaniach pediatrycznych z udziałem pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, n=175; badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65 i trwająca rok kontynuacja badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w 14-dniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina 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**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój. Zgłaszano również przypadki drgawek. Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

### Postępowanie po przedawkowaniu

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

### Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko  $\alpha 2-\delta$ ) 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 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 obwodowym bólu neuropatycznym 35% pacjentów leczonych pregabalina i 18% pacjentów przyjmujących placebo wyraziło poprawę o 50% w wynikach skali bólu. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano u 33% pacjentów przyjmujących pregabalina i 18% pacjentów przyjmujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, poprawę obserwowano u 48% pacjentów leczonych pregabalina i u 16% przyjmujących placebo.

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

#### *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 pediatrycznych 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 trwającego 1 rok otwartego badania bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę 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, pacjenci pediatryczni (w wieku od 4 do 16 lat) zostali przypisani do jednej z trzech grup: grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę), grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 10 mg/kg mc./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 pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę (p = 0,0068 vs. placebo), 29,1% w grupie pacjentów leczonych pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (p = 0,2600 vs. placebo) oraz 22,6% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

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

### 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.

### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

Pregabalina była oceniana w 6 kontrolowanych badaniach trwających 4-6 tygodni, w 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, a także w długookresowym, dotyczącym zapobiegania nawrotom objawów zaburzenia badaniu 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 pregabalina i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabalina niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3600 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne (obejmujące badania ostrości widzenia, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono zmniejszenie ostrości widzenia u 6,5% pacjentów leczonych pregabalina i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabalina i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabalina i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z 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 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 nieklinicznych 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 stopniu nieistotnym. 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 nieklinicznych nie obserwowano przechodzenia form racemicznych pregabaliny z S-enancjomeru do R-enancjomeru.

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

W zalecanym zakresie dawek dobowych farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa. Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce 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 zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że pregabalina jest eliminowana głównie 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 niezmienionej w moczu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać stężenia pregabaliny w osoczu.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w badaniu farmakokinetyki i tolerancji.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabaliny w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki.

Wartości  $C_{max}$  i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększającą 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  $\geq 30$  kg.

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

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

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Kobiety karmiące piersią

Farmakokinetykę pregabaliny w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin (300 mg na dobę) zbadano u 10 kobiet w okresie laktacji, będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Laktacja miała niewielki (lub żaden) wpływ na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina przenikała do mleka matki, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem matki (zakładając średnie dzienne spożycie mleka 150 ml/kg/dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg/dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę - 0,62 mg/kg/dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek stosowanych klinicznie. W badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonych u szczurów i małych obserwowano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w postaci zmniejszenia aktywności, nadmiernej

aktywności i ataksji. Po długotrwałej ekspozycji na pregabalinę w dawkach 5-krotnie lub więcej przekraczających średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych często obserwowano zwiększoną częstość występowania zaniku siatkówki.

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

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający, i objawiał się wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano 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 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 naczyniakomięsaka krwionośnego (*haemangiosarcoma*). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonna. W obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

Rodzaje toksyczności nie różniły się jakościowo w grupie młodych szczurów i szczurów dorosłych, jakkolwiek młode szczury są bardziej wrażliwe na działanie leku. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano objawy kliniczne dotyczące OUN - nadpobudliwość psychoruchową 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**

*Zawartość kapsułki:*

Skrobia żelowana, kukurydziana

Talk

*Oślonka kapsułki:*

25 mg, kapsułka, twarda

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz czarny [szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy]

50 mg, 75 mg, kapsułka, twarda

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Tusz czarny [szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy]

100 mg, kapsułka, twarda  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Tusz biały [szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, tytanu dwutlenek (E 171)]

150 mg, kapsułka, twarda  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Tusz czarny [szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy]

200 mg, 225 mg, kapsułka, twarda  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Tusz czarny [szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy]

300 mg, kapsułka, twarda  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Tusz biały [szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, tytanu dwutlenek (E 171)]

## **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 PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 kapsułek, twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

25 mg: pozwolenie nr 22531  
50 mg: pozwolenie nr 22532  
75 mg: pozwolenie nr 22533  
100 mg: pozwolenie nr 22534  
150 mg: pozwolenie nr 22535  
200 mg: pozwolenie nr 22536  
225 mg: pozwolenie nr 22537  
300 mg: pozwolenie nr 22538

Pozwolenia wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.08.2020 r.

**KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:**

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

**LEK PEŁNOPLATNY, WYDAWANY ZE 100% ODPLATNOŚCIĄ**

**SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:**

**KRKA-POLSKA Sp. z o.o.**  
**ul. Równoległa 5**  
**02-235 Warszawa**  
**tel.: 022 573 75 00**  
**faks: 022 573 75 64**  
**e-mail: info.pl@krka.biz**  
[www.krkapolska.pl](http://www.krkapolska.pl)

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060, NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.