

PREGABALIN SANDOZ kaps.tw. 150mg * 28

Cena: 33,80 zł

Opis produktu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg kapsułki, twarde
Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 225 mg pregabaliny.
Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze bladeżółtobrązowym, o rozmiarze 4 (14,3 mm x 5,3 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze jasnożółtym, o rozmiarze 3 (15,9 mm x 5,8 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze czerwonym i nieprzezroczystym korpusem w kolorze białym, o rozmiarze 4 (14,3 mm x 5,3 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze czerwonym, o rozmiarze 3 (15,9 mm x 5,8 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze białym, o rozmiarze 2 (18,0 mm x 6,4 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze bladopomarańczowym, o rozmiarze 1 (19,4 mm x 6,9 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze bladopomarańczowym i nieprzezroczystym korpusem w kolorze białym, o rozmiarze 1 (19,4 mm x 6,9 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg kapsułki, twarde

Kapsułka z nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze czerwonym i nieprzezroczystym korpusem w kolorze bladżółtobrazowym, o rozmiarze 0 (21,7 mm x 7,6 mm), wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Produkt Pregabalin Sandoz GmbH jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt Pregabalin Sandoz GmbH jest wskazany do stosowania w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder - GAD) u 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.

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

Pregabaliną jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmiennionej. Ze względu na fakt, że klirens pregabaliną jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{Cr}), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

Pregabaliną jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów dializowanych dobową dawkę pregabaliną 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 pregabaliną w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny

(CL_{Cr}) (ml/min) Całkowita dobową dawkę pregabaliną* 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 = 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 zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Sposób podawania

Produkt Pregabalin Sandoz GmbH może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

Produkt Pregabalin Sandoz GmbH 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 leku do obrotu donoszono o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

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

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

Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu leku 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 pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia

i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, 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

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. 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 pregabaliną, 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 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 spowodować ustąpienie objawów.

Działania niepożądane u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość 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.

Depresja oddechowa

Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej związanej 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

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

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

Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu produktu 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, 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 dla małych dawek pregabaliny (≤ 300 mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04-2,22]) wraz z tendencją do wyższego ryzyka dla dużych dawek pregabaliny (> 300 mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24-5,06]).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od leku

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz prowadzić obserwację 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.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badania in vivo i analiza farmakokinetyczna populacji

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

Doustne leki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

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

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

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

Interakcje u pacjentów w wieku podeszłym

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ponieważ zagrożenia dla ludzi nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciąża

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

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

jest znane.

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 (MCM, ang. major congenital malformation) 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 Pregabalin Sandoz GmbH 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/dzieci 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

Produkt Pregabalin Sandoz GmbH wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Pregabalin Sandoz GmbH 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 urządzeń mechanicznych ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tychże czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabalina obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (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 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 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

Klasyfikacja układów i

narządów

Działania niepożądane

Zaburzenia psychiczne

Często Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność,

zmniejszone libido

Niezbyt często Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja,

nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, agresja, zmiany nastroju,

depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów,

niezwykłe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia

Rzadko Odhamowanie

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, parkinsonizm

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,

zaczerwienienie, 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
Klasyfikacja układów i narządów
Działania niepożądane
Rzadko Obrzęk płuc, uczucie ucisku w gardle
Częstość nieznana Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit
Często Wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często Refluks żołądkowo-przłykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko Wodobrzusze, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Rzadko Żółtaczką
Bardzo rzadko Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, świąd
Rzadko Toksyczne martwicze oddzielenie 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 mięśniowa
Rzadko Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często Nietrzymanie moczu, dysuria
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, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne
Klasyfikacja układów i narządów
Działania niepożądane
Często Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
Rzadko Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi
* Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

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

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w pięciu 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 dwie trwające rok kontynuacje badań, prowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, n=54 i n=431) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina najczęściej występującymi 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 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 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 z wartościami początkowymi, wynosił 40,6% w grupie pacjentów leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1% w grupie pacjentów leczonych pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę ($p=0,2600$ versus 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 pregabalinę 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 zmniejszyło 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.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. primary generalized tonic-clonic, PGTC), 219 badanych (w wieku od 5 do 65 lat, w tym 66 w wieku od 5 do 16 lat) przypisano do grupy leczonych jako terapię wspomagającą pregabalina w dawce 5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 300 mg/dobę), leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) albo do grupy otrzymującej placebo jako terapię wspomagającą. Odsetek pacjentów, u których częstość napadów PGTC zmniejszyła się o co najmniej 50%, wynosił w grupie leczonych pregabalina w dawce 5 mg/kg mc./dobę, pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./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 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 (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 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 godzinach. 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 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 Zaburzenie czynności nerek).

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

Liniowość lub nieliniowość

W zalecanych 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-godzinym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że lek jest eliminowany 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).

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 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 zwiększaniem dawki w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg,

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

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

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

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

Osoby w wieku podeszłym

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 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 małą, 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 zaniku siatkówki. Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów ani królików. Toksyczność względem płodów u szczurów i królików występowała jedynie po narażeniu istotnie większym od stosowanego 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 po ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, przy większych narażeniach 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 - zwiększoną aktywność 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 szczerów 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

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg, 300 mg, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana

Skrobia kukurydziana

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana

Skrobia kukurydziana

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana

Skrobia kukurydziana

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg, kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana

Skrobia kukurydziana

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, kapsułki twarde

Po pierwszym otwarciu pojemnika: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg, kapsułki twarde

Blister z PVC//PVDC/aluminium.

Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.

Wielkości opakowań:

Blistry: 14, 28, 56, 70, 84, 100 lub 120 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 56 x 1, 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułka twarda.
Pojemniki: 200 kapsułek twardych.
Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 21, 28, 56, 84 lub 100 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 84 x 1 kapsułka twarda.
Pojemniki: 200 kapsułek twardych.
Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 lub 120 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 14 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 lub 210 x 1 (3 x 70) kapsułka twarda.
Pojemniki: 100, 200 lub 250 kapsułek twardych.
Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 21, 28, 56, 84 lub 100 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułka twarda.
Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 lub 120 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 lub 210 x 1 (3 x 70) kapsułka twarda.
Pojemniki: 100, 200 lub 250 kapsułek twardych.
Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Wielkości opakowań:
Blistry: 21, 28, 84 lub 100 kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułka twarda.
Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 56, 70, 84, 100 lub 120 kapsułek twardych
Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg, kapsułki twarde
Blister z PVC//PVDC/aluminium.
Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.
Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) lub 120 (2 x 60) kapsułek twardych
Blistry (podzielone na dawki pojedyncze): 56 x 1, 84 x 1 (2 x 42), 100 x 1 (2 x 50) lub 210 x 1 (3 x 70) kapsułka twarda.
Pojemniki: 100, 200 lub 250 kapsułek twardych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania
Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/001-010

EU/1/15/1012/084

Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/011-017

EU/1/15/1012/085

Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/018-033

Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/034-041

Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/042-056

Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/057-062

Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/063-068

Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg, kapsułki twarde

EU/1/15/1012/069-083