

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LYRICA 225 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 225 mg pregabaliny.

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka twarda zawiera także 24,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Biała i jasno pomarańczowa z czarnym napisem „Pfizer” na wieczku i „PGN 225” na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból neuropatyczny

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

Padaczka

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

Uogólnione zaburzenia lękowe

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Ból neuropatyczny

Leczenie pregabalina 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 pregabalina 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 pregabalina 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 pregabalina

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną w razie konieczności przerwania leczenia pregabalina należy dokonywać tego stopniowo przez okres co najmniej 1 tygodnia niezależnie od wskazania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej.

Ze względu na fakt, że klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), 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:

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

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 (CL _{Cr}) (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 ⁺

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Lyrica u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat).

Brak dostępnych danych.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz pacjenci z zaburzoną czynnością nerek).

Sposób podawania

Produkt Lyrica może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

Produkt Lyrica jest przeznaczony wyłącznie do przyjmowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z cukrzycą

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

Reakcje nadwrażliwości

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

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

Leczenie pregabalina było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (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 pregabalina niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości 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 leku 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

Dane nie są wystarczające odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabalina po uzyskaniu opanowania napadów pregabalina wprowadzoną jako leczenie wspomagające.

Objawy odstawienia

U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienne 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. 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 przerywania długotrwałego leczenia pregabalina brak danych o częstości i ciężkości objawów odstawienia w zależności od okresu stosowania i dawki pregabaliny.

Zastoinowa niewydolność serca

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

Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego

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

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 pregabalina z produktami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólne. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

Potencjalne nadużywanie leku

Zgłaszano przypadki nadużywania leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz prowadzić obserwację tych pacjentów w kierunku objawów nadużywania pregabaliny.

Encefalopatia

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

Nietolerancja laktozy

Produkt Lyrica zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, takimi jak niedobór laktazy typu Lapp lub z zaburzoną wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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.

Etanol, lorazepam, oksykodon

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu. W kontrolowanych badaniach klinicznych wielokrotne podawanie doustnych dawek pregabaliny wraz z oksykodonem, lorazepamem lub etanolem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na oddychanie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina wraz z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na OUN. Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u pacjentów w wieku podeszłym

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pregabalina jest wydzielana do mleka kobiecego; jest jednak obecna w mleku

szczurów. Podczas leczenia pregabalina nie zaleca się karmienia piersią.

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 pregabalina 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 Lyrica wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Lyrica może wywoływać zawroty głowy i senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi 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, którzy otrzymywali lek, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalina i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W poniższej tabeli 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 $\leq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko (≥ 10000 do $\leq 1/1000$), bardzo rzadko (≤ 10000), 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 występujące z częstością nieznaną dodatkowe reakcje pochodzące z badań porejestacyjnych.

Grupa układowo-narządowa	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	

Częstość nieznana	<i>Nadwrażliwość, obrzęk naczyń nerwowych, reakcje alergiczne</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
Rzadko	Odhamowanie, podwyższony nastrój
Częstość nieznana	<i>Agresja</i>
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, senność
Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg, bóle głowy
Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, nadreaktywność psychoruchowa, brak smaku, dyskineza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, niedoczulica, niepamięć, przeczulica, uczucie pieczenia
Rzadko	Hipokineza, zmieniony węch, dysgrafia
Częstość nieznana	<i>Utrata przytomności, zaburzenia psychiczne, drgawki, złe samopoczucie</i>
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez
Rzadko	Utrata obwodowej części pola widzenia, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, wrażenie błysków, podrażnienie oka, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Częstość nieznana	<i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i>
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Przeczulica słuchowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia
Rzadko	Tachykardia zatokowa, bradykardia zatokowa, arytmia zatokowa
Częstość nieznana	<i>Zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT</i>
Zaburzenia naczyń	
Niezbyt często	Zaczerwienienie, nagłe uderzenia gorąca, niedociśnienie, nadeśnienie tętnicze
Rzadko	Marznięcie odsiebnych części ciała
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, suchość śluzówki nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa, uczucie ucisku w gardle, kaszel, uczucie zatkanego nosa, katar, chrapanie
Częstość nieznana	<i>Obrzęk płuc</i>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia
Niezbyt często	Uczucie rozdęcia brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, zaburzenia połykania

Częstość nieznana	<i>Obrzęk języka, biegunka, nudności</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się
Rzadko	Pokrzywka, zimne poty
Częstość nieznana	<i>Zespół Stevensa-Johnsona, świąd</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Drganie mięśniowe, obrzęk stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, sztywność mięśni
Rzadko	Rabdomioliza, kręcz szyi, bóle szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz
Częstość nieznana	<i>Retencja moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Opóźnienie ejakulacji, zaburzenia czynności seksualnych
Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, bóle piersi, bolesne miesiączkowanie, powiększenie piersi
Częstość nieznana	<i>Ginekomastia</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, obrzęki
Niezbyt często	Upadki, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, pragnienie, ból, złe samopoczucie, dreszcze
Rzadko	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, gorączka
Częstość nieznana	<i>Obrzęk twarzy</i>
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi
Rzadko	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała

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. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Brak danych na temat zależności częstości występowania i ciężkości objawów odstawienia od okresu stosowania i dawkowania pregabaliny po przerwaniu długotrwałego leczenia pregabalina.

4.9 Przedawkowanie

Po zastosowaniu dawek do 15 g nie obserwowano nieoczekiwanych objawów niepożądanych.

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

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

Aktywna substancja 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.

Doświadczenie kliniczne

Ból neuropatyczny

W badaniach wykazano skuteczność leku w neuropatii cukrzycowej, neuralgii po przebytych pólpaściu i urazie rdzenia kręgowego. Nie przeprowadzono badań na innych modelach bólu neuropatycznego.

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 1 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 dwa (BID) lub trzy (TID) razy na dobę. Ogólnie, profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)

Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym lek podawano dwa razy na dobę (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 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 wzroku, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono zmniejszenie ostrości wzroku 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. Jakkolwiek, podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma 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 szczurów. 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 radioaktywnej pregabaliny, około 98% radioaktywności odnajdywano 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.

Wydalenie:

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/ nieliniowość:

W zalecanym zakresie dawek 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.

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów

Płeć

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci niezmienionej w moczu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać stężenia pregabaliny w osoczu.

Osoby w wieku podeszłym (w wieku powyżej 65 lat)

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 osób, u których doszło do związanego z wiekiem, zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek klinicznie stosowanych. 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 odwracalny, i objawiał się wyłącznie po ekspozycji wystarczająco 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, zaś 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 lub u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Talk

Ośłonka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Woda oczyszczona
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PCV/aluminiowe blistry zawierające 14, 56 lub 100 kapsułek, twardych.
100 x 1 kapsułka twarda w blistrach PCV/aluminiowych, perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent
CT 13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

EU/1/04/279/033-035
EU/1/04/279/042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipiec 2004
Data przedłużenia pozwolenia: 06 lipiec 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>