

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Pregabalin Mylan 25 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 25 mg pregabaliny.

### Pregabalin Mylan 50 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 75 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 75 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 100 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 100 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 150 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 200 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 200 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 225 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 225 mg pregabaliny

### Pregabalin Mylan 300 mg kapsułki, twarde

Każda twarda kapsułka zawiera 300 mg pregabaliny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

#### Pregabalin Mylan 25 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 4, o jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i białym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB25.

#### Pregabalin Mylan 50 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 3, o ciemnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i białym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB50.

#### Pregabalin Mylan 75 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 4, o jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB75.

#### Pregabalin Mylan 100 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 3, o ciemnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i ciemnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB100.

#### Pregabalin Mylan 150 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 2, o jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i białym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB150.

#### Pregabalin Mylan 200 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 1, o jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB200.

#### Pregabalin Mylan 225 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 1, o ciemnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i ciemnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB225.

#### Pregabalin Mylan 300 mg kapsułki, twarde

Twarda żelatynowa kapsułka nr 0, o jasnobrzoskwiniowym, nieprzezroczystym wieczku i białym, nieprzezroczystym korpusie, wypełniona białawym do białawego proszkiem, z nadrukowanym czarnym tuszem osiowo na korpusie i wieczku napisem MYLAN umieszczonym nad PB300.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Ból neuropatyczny

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

#### Padaczka

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

#### Uogólnione zaburzenia lękowe

Produkt Pregabalin Mylan 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 pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.

#### *Padaczka*

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

#### *Uogólnione zaburzenia lękowe*

Dawka wynosi od 150 do 600 mg na dobę 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).

#### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmiennionej. 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 klirensiem kreatyniny (CLcr), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

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+

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 produktu leczniczego Pregabalin Mylan 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.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Sposób podawania

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

Produkt Pregabalin Mylan 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

### Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas stosowania tego leku rzadko notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie 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).

### 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 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 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 widzenia, 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 pregabalina wprowadzoną jako leczenie wspomagające.

### 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 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 przeciwpadaczkowych) niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę w przypadku zapisywania pregabaliny takim pacjentom.

### Depresja oddechowa

Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej związane ze stosowaniem pregabaliny. Pacjenci z upośledzeniem czynności układu oddechowego, chorobami układu oddechowego lub chorobami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, stosujący jednocześnie leki działające depresyjnie na OUN oraz w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

### Myśli i zachowania samobójcze

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. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych pregabalina stwierdzano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym metodykę opartą na samokontroli (ang. *self-controlled study design*) (porównującym okresy leczenia z okresami przerw w leczeniu u danej osoby) potwierdzono u pacjentów leczonych pregabalina istnienie zwiększonego ryzyka nowych zachowań samobójczych i śmierci w wyniku samobójstwa.

Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić zwrócić się o pomoc medyczną w razie pojawienia się oznak myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią myśli i zachowania samobójcze, należy rozważyć przerwanie leczenia pregabalina.

### Oslabienie 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).

### Jednoczesne stosowanie z opioidami

Ze względu na ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego zaleca się ostrożność podczas przepisywania pregabaliny jednocześnie z opioidami (patrz punkt 4.5). W kliniczno- kontrolnym badaniu z udziałem pacjentów stosujących opioidy, u tych pacjentów którzy jednocześnie z opioidem przyjmowali pregabalinę występowało wyższe ryzyko zgonu związanego ze stosowaniem opioidu niż u pacjentów stosujących sam tylko opioid (skorygowany iloraz szans 1,68 [95% CI 1,19 - 2,36]). To podwyższone ryzyko zaobserwowano dla małych dawek pregabaliny ( $\leq 300$  mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04 - 2,22]) z tendencją do jego wzrostu dla dużych dawek pregabaliny ( $> 300$  mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

### Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od leku

Stosowanie pregabaliny może powodować uzależnienie od leku mogące wystąpić przy dawkach terapeutycznych. Zgłaszano przypadki nadużywania oraz niewłaściwego stosowania. Pacjenci, którzy w przeszłości nadużywali substancji psychoaktywnych, mogą być bardziej narażeni na niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od pregabaliny i u takich pacjentów ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przed przepisaniem pregabaliny pacjentowi należy dokładnie ocenić u niego ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

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

### Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabalina obserwowano objawy odstawienia. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierna potliwość i zawroty głowy. Wystąpienie objawów odstawienia po zaprzestaniu leczenia pregabalina może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. W razie konieczności zaprzestania leczenia pregabalina zaleca się stopniowe jej odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

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

Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabalina wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

### Encefalopatia

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

### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Stosowanie pregabaliny w pierwszym trymestrze ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Produktu Pregabalin Mylan 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).

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że product leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.



## 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). Pregabalina *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 ani 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

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki i zgonu u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina oraz opioidy i (lub) inne produkty lecznicze działające 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 prowadzono swoistych 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

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

### Ciąża

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

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

### Poważne wady wrodzone

Dane z badania obserwacyjnego prowadzonego w krajach skandynawskich, obejmującego ponad 2700 ciąż narażonych na pregabalina w pierwszym trymestrze, wykazały częstsze występowanie ciężkich wad wrodzonych (MCM, ang. *major congenital malformation*) w populacji dzieci (żywych lub martwo urodzonych) narażonych na pregabalina 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 Mylan 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 niemowlęta/małe dzieci jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać terapię pregabalina, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

#### 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 Mylan wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Pregabalin Mylan 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**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 pregabalina 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. 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.

Stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN, zwłaszcza senności, w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli pismem pochyłym przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z badań porejestracyjnych.

**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	Anoreksja, 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, zachowania samobójcze, myśli samobójcze
Częstość nieznana	Uzależnienie od leku

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  Bardzo często  Często   Niezbyst często   Rzadko	Zawroty głowy, senność, bóle głowy  Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg  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>  <i>Drgawki</i> , zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia, parkinsonizm
<b>Zaburzenia oka</b>  Często  Niezbyst często   Rzadko	Nieostre widzenie, podwójne widzenie  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  <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  Niezbyst często	Zawroty głowy  Przeczulica słuchowa
<b>Zaburzenia serca</b>  Niezbyst często  Rzadko	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>  Wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>  Niezbyst często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>  Niezbyt często  Rzadko  Częstość nieznana	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa  <i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle  Depresja oddechowa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>  Często  Niezbyt często  Rzadko	Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcie, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej  Refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust  Wodobrzusze, zapalenie trzustki, obrzęk języka, zaburzenia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>  Niezbyt często  Rzadko  Rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*  Żółtaczką  Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>  Niezbyt często  Rzadko	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>  <i>Zespół Stevensa-Johnsona</i> , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zimne poty
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>  Często  Niezbyt często  Rzadko	Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi  Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni  Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>  Niezbyt często  Rzadko	Nietrzymanie moczu, dysuria  Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<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
Rzadko	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

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

Obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. Objawy te mogą wskazywać na uzależnienie od leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów.

Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabalina wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

### 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 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>

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Postępowanie

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

#### *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 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 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.

### *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 prowadzonego 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 pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę), grupy otrzymującej pregabalina 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 ( $p = 0,0068$  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 pregabalina w dawce 7 mg/kg mc./dobę, w dawce 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 pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono poprawy względem grupy otrzymującej 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 terapią 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 leczonej 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 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 i pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe.

### 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 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 wykrywano w moczu w postaci niezmięnionej pregabaliny. N-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano przechodzenia form racemicznych pregabaliny z S-enancjomeru do R-enancjomeru.

### Eliminacja

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

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

### Liniowość lub 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.

### 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 niezmięnionej w moczu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać stężenia pregabaliny w osoczu.

## Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w 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  $\geq 30$  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).

## Osoby w podeszłym wieku

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

## Kobiety karmiące piersią

Oceniano farmakokinetykę pregabaliny podawanej w dawce 150 mg co 12 godzin (300 mg - dawka dobową) u 10 kobiet karmiących piersią będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Karmienie piersią wywierało niewielki (lub żaden) wpływ na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina była wydzielana do mleka, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacowana dawka przyjmowana przez niemowlę z mlekiem matki (przy założeniu średniego spożycia mleka 150 ml/kg/dobę), która otrzymywała dawkę 300 mg/dobę lub maksymalną dawkę 600 mg/dobę, wynosiłaby, odpowiednio 0,31 lub 0,62 mg/kg/dobę. Szacunkowe dawki stanowią około 7% całkowitej dobowej dawki przyjętej przez matkę w przeliczeniu na mg/kg mc.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek klinicznie stosowanych. 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 występowania zaniku siatkówki.

Pregabalina nie była teratogenna u myszy, szczurów ani u 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 śródbłonka. W obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

Rodzaje toksyczności nie różniły się jakościowo w grupie młodych szczurów i szczurów dorosłych, choć 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 rujowy 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

Hydroksypropyloceluloza  
Skrobia kukurydziana  
Talk

#### Ośłona kapsułki

Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Erytrozyna (E127)  
Żelatyna  
Sodu laurylosiarczan  
Woda oczyszczona

## Tusz

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E172)

Stężony roztwór amoniaku

Potasu wodorotlenek

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

*Blister:* Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Butelka:* Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Pregabalin Mylan 25 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 21, 56, 84 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 56 x 1, 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

#### Pregabalin Mylan 50 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 21, 56, 84 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

#### Pregabalin Mylan 75 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 56 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 14 x 1, 56 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE zawierająca 200 kapsułek twardych.

#### Pregabalin Mylan 100 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 21, 84 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

#### Pregabalin Mylan 150 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 56 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 14 x 1, 56 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE zawierająca 200 kapsułek twardych.

### Pregabalin Mylan 200 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 21, 84 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 84 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

### Pregabalin Mylan 225 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 56 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 56 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

### Pregabalin Mylan 300 mg kapsułki, twarde

PCV/PVDC - aluminiowe blistry zawierające 14, 56 lub 100 kapsułek twardych.

PCV/PVDC – aluminiowe perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 56 x 1 lub 100 x 1 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE zawierająca 200 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Pregabalin Mylan 25 mg kapsułki, twarde

EU/1/15/997/001

EU/1/15/997/002

EU/1/15/997/003

EU/1/15/997/004

EU/1/15/997/005

EU/1/15/997/006

EU/1/15/997/007

EU/1/15/997/008

Pregabalin Mylan 50 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/009  
EU/1/15/997/010  
EU/1/15/997/011  
EU/1/15/997/012  
EU/1/15/997/013  
EU/1/15/997/014  
EU/1/15/997/015

Pregabalin Mylan 75 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/016  
EU/1/15/997/017  
EU/1/15/997/018  
EU/1/15/997/019  
EU/1/15/997/020  
EU/1/15/997/021  
EU/1/15/997/022

Pregabalin Mylan 100 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/023  
EU/1/15/997/024  
EU/1/15/997/025  
EU/1/15/997/026  
EU/1/15/997/027

Pregabalin Mylan 150 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/028  
EU/1/15/997/029  
EU/1/15/997/030  
EU/1/15/997/031  
EU/1/15/997/032  
EU/1/15/997/033  
EU/1/15/997/034

Pregabalin Mylan 200 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/035  
EU/1/15/997/036  
EU/1/15/997/037  
EU/1/15/997/038  
EU/1/15/997/039

Pregabalin Mylan 225 mg kapsulki, twarde

EU/1/15/997/040  
EU/1/15/997/041  
EU/1/15/997/042  
EU/1/15/997/043  
EU/1/15/997/044

Pregabalin Mylan 300 mg kapsułki, twarde

EU/1/15/997/045  
EU/1/15/997/046  
EU/1/15/997/047  
EU/1/15/997/048  
EU/1/15/997/049  
EU/1/15/997/050

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 kwietnia 2020

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

01/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.