CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Egzysta 25 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 25 mg pregabaliny.

Egzysta 50 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg pregabaliny.

Egzysta 75 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 75 mg pregabaliny.

Egzysta 100 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 100 mg pregabaliny.

Egzysta 150 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg pregabaliny.

Egzysta 200 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 200 mg pregabaliny.

Egzysta 225 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 225 mg pregabaliny.

Egzysta 300 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 300 mg pregabaliny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Egzysta 25 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 25 mg zawiera także 33,00 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 50 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 50 mg zawiera także 66,00 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 75 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 75 mg zawiera także 8,00 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 100 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 100 mg zawiera także 10,667 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 150 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 150 mg zawiera także 16,00 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 200 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 200 mg zawiera także 21,333 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 225 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 225 mg zawiera także 24,00 mg laktozy jednowodnej.

Egzysta 300 mg, kapsułki, twarde
Każda twarda kapsułka 300 mg zawiera także 32,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Egzysta 25 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 4, wieczko i korpus : nieprzezroczyste, kolor szary. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 50 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 3, wieczko i korpus: nieprzezroczyste, kolor jasnobeżowy. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 75 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 4, wieczko: nieprzezroczyste, kolor czerwonobrązowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały z czarnym napisem „75 mg". Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 100 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 3, wieczko: nieprzezroczyste, kolor czerwonobrązowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor czerwonobrązowy z czarnym napisem „100 mg". Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 150 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 2, wieczko i korpus: nieprzezroczyste, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 200 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 1, wieczko i korpus: nieprzezroczyste, kolor karmelowy. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 225 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 0, wieczko: nieprzezroczyste, kolor karmelowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor karmelowy z czarnym napisem „225 mg". Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

Egzysta 300 mg, kapsułki, twarde
Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar nr 0, wieczko: nieprzezroczyste, kolor czerwonobrązowy; korpus: nieprzezroczysty, kolor biały. Zawartość kapsułek: biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Uogólnione zaburzenia lękowe
Produkt Egzysta 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).

Zaburzenia czynności nerek
Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej.
Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), dlatego redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CLcr), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{CLcr(ml/min)} = \left[\frac{1.23\times[140 - \text{wiek (lata)}] \text{ x masa ciala (kg)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy } (\mu\text{mol/l})}\right] \quad (x\ 0{,}85 \text{ dla kobiet})$$

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów dializowanych dobowa dawka pregabaliny powinna być dostosowana do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, pacjent powinien otrzymywać dodatkową dawkę bezpośrednio po każdym czterogodzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny(CLcr) (ml/min)	Całkowita dobowa dawka pregabaliny *		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥60	150	600	BID lub TID
≥30 - <60	75	300	BID lub TID
≥15 - <30	25 – 50	150	Raz na dobę lub BID
<15	25	75	Raz na dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25	100	Dawka pojedyncza +

TID = 3 razy na dobę
BID = 2 razy na dobę
*Całkowita dawka dobowa (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 Egzysta u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12–17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Sposób podawania
Produkt Egzysta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.
Produkt Egzysta 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.

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne
Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko 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 pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustępował w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek
Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale niekiedy to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych
Brak wystarczających danych odnośnie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabaliną po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

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

Podczas stosowania pregabaliny lub krótko po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy 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.

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.

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 pregabaliną 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 pregabaliną istnienie zwiększonego ryzyka nowych zachowań samobójczych i śmierci w wyniku samobójstwa.

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

Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Po wprowadzeniu produktu 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 podanie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).

Jednoczesne stosowanie z opioidami
Ze względu na ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego zaleca się ostrożność przy przepisywaniu pregabaliny do stosowania jednocześnie z opioidami (patrz punkt 4.5). W kliniczno-kontrolnym badaniu z udziałem pacjentów stosujących opioidy, u pacjentów którzy jednocześnie z opioidem przyjmowali pregabalinę, występowało wyższe ryzyko zgonu związanego ze stosowaniem opioidu w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie opioid (skorygowany iloraz szans 1,68 [95% CI 1,19 - 2,36]). To podwyższone ryzyko zaobserwowano przy małych dawkach pregabaliny (≤ 300 mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04 - 2,22]) wraz z tendencją do wyższego ryzyka przy dużych dawkach pregabaliny (>300 mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

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

pacjentowi należy dokładnie ocenić u niego ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

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

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

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).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja
Stosowanie produktu leczniczego Egzysta 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).

Nietolerancja laktozy
Produkt Egzysta zawiera laktozę jednowodną.
Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 pregabaliną a fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, lamotryginą, gabapentyną, lorazepamem, oksykodonem lub etanolem. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, diuretyki, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramat, nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens pregabaliny.

Doustne leki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol
Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykoncepcyjnych noretysteronu i (lub) etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę 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 pregabalinę 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 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
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 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 Egzysta 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 nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
Brak danych z badań klinicznych na temat wpływu pregabaliny na płodność kobiet.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg/dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.
W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne poczynionych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Egzysta wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Produkt Egzysta może wywoływać zawroty głowy i senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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 pregabaliną 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 pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W tabeli 2, poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta według klasy i częstości ich występowania [bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych.

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

W poniższej tabeli pismem pochyłym przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**					
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego			*Nadwrażliwość*	*Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie apetytu	Anoreksja, hipoglikemia			
Zaburzenia psychiczne		Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszenie libido	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, *agresja*, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich	Odhamowanie, zachowania samobójcze, myśli samobójcze		*Uzależnienie od leku*

			słów, niezwykłe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia			
Zaburzenia układu nerwowego	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, *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*	*Drgawki*, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia, zespół parkinsonowski		
Zaburzenia oka		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	*Utrata wzroku*, *zapalenie rogówki*, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie		
Zaburzenie ucha i błędnika		Zawroty głowy	Przeczulica słuchowa			
Zaburzenia serca			Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, *zastoinowa niewydolność serca*	*Wydłużenie odstępu QT*, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca,			

			zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa	*Obrzęk płuc*, uczucie ucisku w gardle		Depresja oddechowa
Zaburzenie żołądka i jelit		Wymioty, *nudności*, zaparcie, *biegunka,* 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		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	Żółtaczka	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, *świąd*	*Zespół Stevena-Johnsona*, zimne poty, *toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni	Rabdomioliza		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu, dyzuria	Niewydolność nerek, skąpomocz, *retencja moczu*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Zaburzenia czynności seksulanych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, *ginekomastia*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, *obrzęk twarzy*, ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie			

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie liczby krwinek białych		

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

Obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. Objawy te mogą wskazywać na uzależnienie od leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki (patrz punkty 4.2 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 4–16 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) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabaliną 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 obserwowanymi w 14-dniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabaliną 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 poprzez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49-21-301
faks: + 48 22 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Po wprowadzeniu 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 przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BF02.

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

Mechanizm działania
Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α-δ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych w obwodowym bólu neuropatycznym u 35% pacjentów leczonych pregabaliną i 18% pacjentów przyjmujących placebo uzyskano poprawę o 50% w wynikach skali bólu. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano u 33% pacjentów przyjmujących pregabalinę i 18% pacjentów przyjmujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, poprawę obserwowano u 48% pacjentów leczonych pregabaliną i u 16% przyjmujących placebo.
W kontrolowanym badaniu klinicznym w ośrodkowym bólu neuropatycznym u 22% pacjentów leczonych pregabaliną i u 7% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono poprawę w punktowej ocenie nasilenia bólu o 50%.

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

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów 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 do wartości wyjściowych, wynosił 40,6% w grupie pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 10 mg/kg mc./dobę (p = 0,0068 versus placebo), 29,1% w grupie pacjentów leczonych pregabaliną w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (p = 0,2600 versus placebo) oraz 22,6% w grupie pacjentów otrzymującyh 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 pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę, 5,4 i 1,4 w grupie otrzymującej pregabalinę 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 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 terapią wspomagającą pregabaliną w dawce 5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 300 mg/dobę), leczonych pregabaliną 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 pregabaliną w dawce 5 mg/kg mc./dobę, pregabaliną 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 pregabaliną i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.
W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 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 pregabaliną i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabaliną i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabaliną i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z bólem przewlekłym.

Wchłanianie
Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi ≥90% i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 24 do 48 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. Jednak 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 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 zalecanym zakresie dawek dobowych farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa. Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce leku są małe (<20%). Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych

jest przewidywalna i można ją określić na podstawie danych uzyskanych po podaniu dawki jednorazowej. Dlatego nie ma potrzeby rutynowego monitorowania stężenia pregabaliny w osoczu.

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

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

Zaburzenie czynności wątroby
Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci niezmienionej 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 Cmax i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększaną dawką w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥30 kg.

Czas półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat 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/ mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg/mc./dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę - 0,62 mg/kg mc.//dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek stosowanych klinicznie. W badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonych u szczurów i małp obserwowano wpływ na 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 dla ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów dla ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, a po 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, 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 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:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk

Egzysta 25 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czarny (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 50 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 75 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 100 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 150 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 200 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 225 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Egzysta 300 mg, kapsułki, twarde
Osłonka kapsułki:
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz (75 mg, 100 mg, 225 mg):
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

Roztwór amoniaku (stężenie 28%)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminum.
Zawartość opakowania: 14, 20, 28, 50, 56, 96 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 22614
Pozwolenie nr: 22615
Pozwolenie nr: 22616
Pozwolenie nr: 22617
Pozwolenie nr: 22618
Pozwolenie nr: 22619
Pozwolenie nr: 22620
Pozwolenie nr: 22621

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.11.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.04.2025