Linefor *(Pregabalinum)*. **Skład i postać:** Każda kapsułka zawiera: 75 mg; 150 mg lub 300 mg pregabaliny oraz substancję pomocniczą o znanym działaniu – laktozę jednowodną, odpowiednio: 27 mg; 54 mg lub 108 mg. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Kapsułka, twarda. **Wskazania:** Padaczka: Linefor jest wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. Ból neuropatyczny: Linefor jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Padaczka: Linefor jest wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. Uogólnione zaburzenia lękowe: Linefor jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder - GAD) u osób dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawka wynosi 150 mg do 600 mg na dobę, podawanych 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 150 do 600 mg na dobę, podawanych 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. Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek. Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej. Ponieważ klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny , obniżanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CLcr), przy użyciu następującego wzoru: CLcr (ml/min) = [1,23 x [140 - wiek (lata)] x masa ciała (kg)]/[stężenie kreatyniny w surowicy (µmol/l)] (x 0,85 dla kobiet). Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów poddawanych dializie dobowa dawka pregabaliny powinna być dostosowana do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, pacjent powinien otrzymywać dodatkową dawkę bezpośrednio po każdym czterogodzinnym zabiegu hemodializy. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek. Klirens kreatyniny (CLcr) (ml/min)/Całkowita dobowa dawka pregabaliny* - Dawka początkowa (mg/dobę)/Dawka maksymalna (mg/dobę)/ Schemat dawkowania: ≥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): Dawka początkowa – 25 mg/dobę; dawka maksymalna – 100 mg/dobę; schemat dawkowania – dawka pojedyńcza**. TID = 3 razy na dobę; BID = 2 razy na dobę; *Całkowitą dawkę dobową (mg/dobę) należy podzielić według schematu dawkowania; **Dodatkowa dawka jest dawką uzupełniającą podawaną jednorazowo. Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. Dzieci i młodzież. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach: „Działania niepożądane", „Właściwości farmakodynamiczne", „Właściwości farmakokinetyczne" w ChPL, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz pacjenci z zaburzoną czynnością nerek). Sposób podawania. Linefor można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Linefor jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** 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 produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Linefor 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 wystąpienia przypadkowego urazu (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy. Objawy związane z narządem wzroku. W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano również występowanie działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym utratę wzroku, niewyraźne widzenie lub inne zmiany ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może prowadzić 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 w celu osiągnięcia monoterapii pregabaliną, po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny wprowadzonej jako leczenie wspomagające. Objawy odstawienia. U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Wystąpiły następujące zdarzenia: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, nerwowość, depresja, ból, drgawki, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, wskazujące na uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Podczas stosowania pregabaliny lub krótko po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy oraz napady padaczkowe typu grand mal. Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki. Zastoinowa niewydolność serca: Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować wycofanie się objawów. Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego: W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. leków przeciwspastycznych) niezbędnych w leczeniu tego stanu. Należy to brać pod uwagę w przypadku

zapisywania pregabaliny takim pacjentom. Myśli i zachowania samobójcze. Zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem pregabaliny. Należy więc obserwować pacjentów w celu wykrycia oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych. Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), podczas stosowania pregabaliny z lekami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólowe. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku). Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku. Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz obserwować tych pacjentów w kierunku objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania oraz uzależnienia od pregabaliny (zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji na lek, zwiększania dawki, poszukiwania środka uzależniającego). Encefalopatia. Zgłaszano przypadki encefalopatii, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii. Nietolerancja laktozy. Linefor zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Program badań klinicznych pregabaliny obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność. Poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta, według klasyfikacji 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. Poprzez symbol „*" oznaczono reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Często: zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Niezbyt często: neutropenia. Zaburzenia układu immunologicznego. Niezbyt często: nadwrażliwość*; rzadko: obrzęk naczynioruchowy*, reakcje alergiczne*. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Często: zwiększenie apetytu; niezbyt często: anoreksja, hipoglikemia. Zaburzenia psychiczne. Często: nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido; niezbyt często: omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, agresja*, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykłe sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia; rzadko: odhamowanie. Zaburzenia układu nerwowego. Bardzo często: zawroty głowy, senność, bóle głowy; często: ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg; niezbyt często: omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, utrata przytomności*, nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, położeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne*, zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, złe samopoczucie*; rzadko: drgawki*, zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia. Zaburzenia oka. Często: nieostre widzenie, podwójne widzenie; niezbyt często: utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka; rzadko: utrata wzroku*, zapalenie rogówki*, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie. Zaburzenia ucha i błędnika. Często: zawroty głowy; niezbyt często: przeczulica słuchowa. Zaburzenia serca. Niezbyt często: tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, zastoinowa niewydolność serca*; rzadko: wydłużenie odstępu QT*, tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa. Zaburzenia naczyniowe. Niezbyt często: niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Niezbyt często; duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa; rzadko: obrzęk płuc*, uczucie ucisku w gardle. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: wymioty, nudności*, zaparcie, biegunka*, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej; niezbyt często: refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust; rzadko: wodobrzusze, zapalenie trzustki, obrzęk języka*, zaburzenia połykania. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Niezbyt często: wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, świąd*; rzadko: zespół Stevensa-Johnsona*, zimne poty. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Często. Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi; niezbyt często: obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni; rzadko: rabdomioliza. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Niezbyt często: nietrzymanie moczu, dyzuria; rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, zatrzymanie moczu*. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często: zaburzenia erekcji; niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, bóle piersi; rzadko: brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, ginekomastia*. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Często: obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie; niezbyt często: uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, obrzęk twarzy*, ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie. Badania diagnostyczne. Często: zwiększenie masy ciała; niezbyt często: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała; rzadko: zmniejszenie liczby krwinek białych. U niektórych pacjentów obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną. Wystąpiły następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Odnośnie przerwania długotrwałego leczenia pregabaliną, dane wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą być zależne od dawki. Dzieci i młodzież. Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w dwóch badaniach u dzieci (badanie farmakokinetyki i tolerancji, n=65; trwająca 1 rok kontynuacja badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca na celu ocenę

bezpieczeństwa, n=54) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych. 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; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Linefor: 75 mg, 150 mg, 300 mg odpowiednio nr: 23847, 23849, 23852 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2019.08.14.