CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Linefor, 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 55 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 50 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 18 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 75 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 27 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 100 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 36 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 150 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 54 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 200 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 72 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 225 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 225 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 81 mg laktozy jednowodnej.

Linefor, 300 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 300 mg pregabaliny *(Pregabalinum)*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 108 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Linefor, 25 mg: Biała, żelatynowa kapsułka twarda z nadrukiem "25" na korpusie kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 4.

Linefor, 50 mg: Biała, żelatynowa kapsułka twarda z nadrukiem "50" na korpusie kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 3.

Linefor, 75 mg: Żelatynowa kapsułka twarda, z białym korpusem z nadrukiem "75" i czerwono-brązowym wieczkiem, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 3.

Linefor, 100 mg: Czerwono-brązowa, żelatynowa kapsułka twarda z nadrukiem "100" na korpusie kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 1.

Linefor, 150 mg: Biała, żelatynowa kapsułka twarda z nadrukiem "150" na korpusie kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 1.

Linefor, 200 mg: Jasnobrązowa, żelatynowa kapsułka twarda z nadrukiem "200" na korpusie kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 0.

Linefor, 225 mg: Żelatynowa kapsułka twarda, z białym korpusem z nadrukiem "225" i jasnobrązowym wieczkiem, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 0.

Linefor, 300 mg: Żelatynowa kapsułka twarda, z białym korpusem z nadrukiem "300" i czerwono-brązowym wieczkiem, zawierająca biały lub prawie biały proszek lub lekko związane aglomeraty. Rozmiar kapsułki nr 0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawka wynosi 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 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. Ponieważ klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), obniżanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), jak pokazano w tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

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 (patrz tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL_{cr}) (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
*Całkowitą dawkę dobową (mg/dobę) należy podzielić według schematu dawkowania
+ Dodatkowa dawka jest dawką uzupełniającą podawaną jednorazowo.

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pregabaliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat). Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci 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
Linefor można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.
Linefor jest przeznaczony wyłącznie do podawania 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 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 produktu leczniczego do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku
W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób, u których wystąpiło niewyraźne widzenie, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W badaniach klinicznych, w których wykonywano badania okulistyczne, częstość występowania zmniejszenia ostrości widzenia i zmian w polu widzenia była większa u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów otrzymujących placebo; z kolei częstość występowania zmian w badaniach dna oka była większa u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu 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.

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
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).

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 klinicznokontrolnym 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
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.
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

Ponieważ pregabalina jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w moczu, jej metabolizm u ludzi nie ma istotnego znaczenia (< 2% dawki jest usuwane w moczu w postaci metabolitów), nie hamuje metabolizmu leków *in vitro* i nie wiąże się z białkami osocza, dlatego jest mało prawdopodobne, by wywoływała lub podlegała interakcjom farmakokinetycznym.

Badania in vivo i analiza farmakokinetyki 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 farmakokinetyki populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, diuretyki, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramat nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens pregabaliny.

Doustne środki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol
Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych środków antykoncepcyjnych noretysteronu i (lub) etynyloestradiolu nie wpływa na farmakokinetykę żadnej z tych substancji 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 podeszłym wieku
Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji farmakodynamicznych u ochotników w podeszłym wieku. Interakcje z innymi lekami badano wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ponieważ możliwe zagrożenie dla ludzi nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

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

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

Produktu leczniczego Linefor 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. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny należy podjąć 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 u 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 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 tych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Linefor wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Linefor może wywoływać zawroty głowy oraz senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 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.

W tabeli 2, 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 (patrz punkt 4.4).

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

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	*Nadwrażliwość*

Rzadko	*Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
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
Częstość nieznana	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty, *nudności,* zaparcie, *biegunka*, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, *obrzęk języka,* zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Rzadko	Żółtaczka
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
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, 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

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

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 czterech 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 do16 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 trwająca rok kontynuacja badania, prowadzona metodą otwartej próby, mająca 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 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 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Zgłaszano także napady padaczkowe.

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania
Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko α_2-δ) bramkowanych napięciem kanałów wapniowych 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 występowało w ciągu 1 tygodnia i utrzymywało się przez cały okres badania.

W kontrolowanych badaniach klinicznych w obwodowym bólu neuropatycznym 35% pacjentów leczonych pregabaliną i 18% pacjentów przyjmujących placebo odczuwało poprawę o 50% w wynikach skali bólu. Wśród pacjentów bez uczucia 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 z napadami padaczkowymi częściowymi w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (n=65) były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat oraz 14-dniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 175 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz trwającego 1 rok otwartego badania bezpieczeństwa obejmującego 54-osobową grupę 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

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), poprawę o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowano 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 wchłania się szybko 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 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny zmniejsza się, podczas podawania z pokarmem, co powoduje zmniejszenie C_{max} o około 25- 30% i opóźnienie t_{max} o około 2,5 godziny. Jednakże, 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 ulega 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 racemizacji pregabaliny z enancjomeru S do enancjomeru R.

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 poddawanych dializie (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%). Ponieważ 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. Ponieważ 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.
Wartości C_{max} 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 farmakokinetyki 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 (powyżej 65 lat)
Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. Może być zatem wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny u 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 kobiecego, 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 lub królików. Toksyczność dla 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 szczurów stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający i występował 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 rakotwórczości pregabaliny. Nie obserwowano występowania guzów u szczurów przy ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów przy ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, zaś przy większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego *(haemangiosarcoma).* Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonka. W obserwacji krótkoterminowej i w 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, jednak młode szczury są bardziej wrażliwe na działanie leku. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano objawy kliniczne dotyczące OUN - nadreaktywność i bruksizm, a także zmiany we wzrastaniu (przejściowe zahamowanie tempa zwiększenia masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5-krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi. U młodych szczurów 1-2 tygodnie po ekspozycji na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą ekspozycję u ludzi obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po ekspozycji efekt ten nie był widoczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana

Talk

Linefor 25 mg, 50 mg, 150 mg
Osłonka kapsułki:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Linefor 100 mg
Osłonka kapsułki:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Linefor 200 mg
Osłonka kapsułki:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Linefor 75 mg, 300 mg
Osłonka kapsułki - wieczko:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Osłonka kapsułki – korpus:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Linefor 225 mg
Osłonka kapsułki - wieczko:
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Osłonka kapsułki - korpus:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku:
Szelak 45% w etanolu
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Linefor 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg i 300 mg kapsułki, twarde są pakowane w blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Linefor jest dostępny w opakowaniach po 14, 21, 28, 56, 60, lub 84 kapsułki twarde.
Linefor 75 mg i 150 mg jest dostępny również w opakowaniach po 28 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Linefor 25 mg: Pozwolenie nr 23845
Linefor 50 mg: Pozwolenie nr 23846
Linefor 75 mg: Pozwolenie nr 23847
Linefor 100 mg: Pozwolenie nr 23848
Linefor 150 mg: Pozwolenie nr 23849
Linefor 200 mg: Pozwolenie nr 23850
Linefor 225 mg: Pozwolenie nr 23851
Linefor 300 mg: Pozwolenie nr 23852

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2021 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją RMS wydaną w dniu 21.05.2021 r.