

7680/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7681/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7682/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7683/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7684/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7685/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

7686/2015/01-02-03-04-05-06-07-08

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pragiola 25 mg capsule
Pragiola 50 mg capsule
Pragiola 75 mg capsule
Pragiola 100 mg capsule
Pragiola 150 mg capsule
Pragiola 200 mg capsule
Pragiola 225 mg capsule
Pragiola 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pregabalină 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg sau 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule 25 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare albă. Capul capsulei este imprimat cu P25 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 13,8 – 14,8 mm.

Capsule 50 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare galben strălucitor. Pe capul capsulei este imprimat P50 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 15,3 – 16,2 mm.

Capsule 75 mg: corpul capsulei de culoare galben-brun, capul capsulei de culoare galben-brun. Pe capul capsulei este imprimat P75 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 13,8 – 14,8 mm.

Capsule 100 mg: corpul capsulei de culoare brun-roșiatic, capul capsulei de culoare brun-roșiatic. Pe

capul capsulei este imprimat P100 cu cerneală de culoare albă. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 15,3 – 16,2 mm.

Capsule 150 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare brun-gălbui. Pe capul capsulei este imprimat P150 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 17,2 – 18,3 mm.

Capsule 200 mg: corpul capsulei de culoare brun, capul capsulei de culoare brun. Pe capul capsulei este imprimat P200 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 18,7 – 19,8 mm.

Capsule 225 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare brun. Pe capul capsulei este imprimat P225 cu cerneală de culoare neagră. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 18,7 – 19,8 mm.

Capsule 300 mg: corpul capsulei de culoare albă, capul capsulei de culoare brun închis. Pe capul capsulei este imprimat P300 cu cerneală de culoare albă. Conținutul capsulei este pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei: 20,0 – 22,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere neuropată

Pragiola este indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

Epilepsie

Pragiola este indicat ca tratament adjuvant, la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

Tulburare anxioasă generalizată

Pragiola este indicat pentru tratamentul tulburării anxioase generalizate (TAG) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize.

Durere neuropată

Tratamentul cu pregabalină poate fi început cu o doză de 150 mg administrată zilnic în două sau trei prize. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea fiecărui pacient, doza poate fi crescută la 300 mg zilnic după o perioadă de 3 până la 7 zile și, dacă este nevoie, până la o doză maximă de 600 mg zilnic după o perioadă de încă 7 zile.

Epilepsie

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. Pe baza răspunsului individual și pe tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după o săptămână. Doza maximă de 600 mg pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.

Tulburare anxioasă generalizată

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi, administrată în 2 sau 3 prize. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată regulat. Tratamentul cu pregabalină trebuie inițiat cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 1 săptămână.

După încă 1 săptămână, doza poate fi crescută la 450 mg pe zi. După încă o săptămână se poate ajunge la doza maximă de 600 mg pe zi.

Întreruperea tratamentului cu pregabalină

În conformitate cu practica clinică actuală, dacă tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut treptat, timp de minim o săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Insuficiență renală

Pregabalină se elimină din circulația sistemică în primul rând prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Deoarece clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2), reducerea dozei la pacienții cu afectare a funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei (CLcr), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarelor formule:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{vârstă (ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{\text{creatinină serică } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Pregabalină se elimină în mod eficient din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalină trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de sedință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozelor de pregabalină pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (CLcr) (ml/min)	Doza totală de pregabalină*		Regimul de dozare
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥30 - <60	75	300	BID sau TID
≥15 - <30	25 – 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică+

TID = divizată în trei prize

BID = divizată în două prize

* Doza totală de pregabalină (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Pragiola la copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți (între 12 și 17 ani) nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate emite nicio recomandare cu privire la doze.

Vârstnici

La vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalină, din cauza scăderii funcției renale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pragiola poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pragiola este numai pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu diabet zaharat

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalină pot necesita ajustarea medicamentelor hipoglicemice.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri de angioedem. Dacă apar simptome de angioedem de exemplu edem facial, perioral sau al căilor aeriene superioare, tratamentul cu pregabalină trebuie întrerupt imediat.

Ameteală, somnolență, pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală

Tratamentul cu pregabalină s-a asociat cu amețeală și somnolență, care pot crește incidența leziunilor accidentale (căderi) la populația vârstnică. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, au existat, de asemenea, raportări de pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie avertizați să fie prudenți până când se obișnuiesc cu posibilele reacții adverse ale medicamentului.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți tratați cu pregabalină comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo a fost raportată vedere încețoșată care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice care au inclus teste oftalmologice, incidența reducerii acuității vizuale și a modificărilor de câmp vizual a fost mai mare la pacienții tratați cu pregabalină decât la pacienții la care s-a administrat placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate, de asemenea, reacții adverse vizuale, inclusiv pierderea vederii, încețoșarea vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalină poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, iar întreruperea tratamentului cu pregabalină, în câteva cazuri, a demonstrat reversibilitatea acestei reacții adverse.

Întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente antiepileptice

Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalină, și care să susțină monoterapia cu pregabalină.

Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, la unii pacienți s-au observat

simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele evenimente: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie avertizat despre acestea.

În timpul administrării de pregabalină sau la scurt timp după întreruperea administrării de pregabalină, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Insuficiență cardiacă congestivă

După punerea pe piață, au existat raportări de insuficiență cardiacă congestivă la anumiți pacienți cărora li s-a administrat pregabalină. Aceste reacții au fost de cele mai multe ori raportate la pacienți în vârstă, cu funcție cardiovasculară compromisă, cărora li s-a administrat pregabalină. Pregabalină trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Reacția adversă poate să dispară la întreruperea tratamentului cu pregabalină.

Tratamentul durerii neuropate centrale cauzate de Traumatismul măduvei spinării

În tratamentul durerii neuropate centrale cauzate de traumatism al măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central și în special a somnolenței a fost crescută. Aceasta poate fi atribuită unui efect aditiv apărut din cauza medicamentelor utilizate concomitent (de exemplu antispastice), necesare în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalină pentru tratamentul acestei patologii.

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideație suicidară și comportament suicidar au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în câteva indicații. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și din datele disponibile nu se exclude posibilitatea unui risc crescut pentru pregabalină.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideației suicidare și ale comportamentului suicidar și trebuie să fie luat în considerare un tratament adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie să fie îndrumați să ceară sfatul medicului pentru identificarea primelor semne ale apariției ideației suicidare sau comportamentului suicidar.

Scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior (de exemplu, obstrucție intestinală, ileus paralytic, constipație) atunci când pregabalină a fost administrată concomitent cu medicamente care pot induce constipația, cum sunt analgezicele opioide. Pot fi luate în considerare măsuri de prevenire a constipației (în mod special la femei și pacienți vârstnici), atunci când pregabalină și opioidele sunt administrate concomitent.

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Au fost raportate cazuri de administrare incorectă, abuz și dependență. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente de abuz de substanțe, iar pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de administrare incorectă, abuz sau dependență de pregabalină (au fost raportate: apariția toleranței, creșterea dozelor, comportament de căutare de droguri).

Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie, cele mai multe fiind la pacienți cu afecțiuni subiacente care pot determina apariția encefalopatiei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile farmacocinetice sunt improbabile deoarece pregabalina se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, prezintă o metabolizare neglijabilă la om (<2% din doza regăsită în urină sub formă de metaboliți), *in vitro* nu este inhibată metabolizarea medicamentului, precum și din cauza faptului că nu se leagă de proteinele plasmaticе.

Studii in vivo și studii farmacocinetice populaționale

În acest sens, în studiile *in vivo* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între pregabalina și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxicodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că antidiabeticele orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ului pregabalinei.

Contraceptive orale noretisteron și/sau etinilestradiol

Administrarea concomitentă a pregabalinei cu contraceptivele orale noretisteronă și/sau etinilestradiol nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a niciuneia dintre substanțe.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Pregabalina poate amplifica efectele etanolului și lorazepamului. În studii clinice controlate, dozele repetate de pregabalina administrate oral concomitent cu oxicodonă, lorazepam sau alcool etilic nu au determinat efecte importante clinic asupra respirației. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, există raportări de insuficiență respiratorie și comă la pacienții tratați concomitent cu pregabalina și cu alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central. Pregabalina pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere determinate de către oxicodonă.

Interacțiuni la pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacodinamice specifice. Studii de interacțiune s-au realizat numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece riscul potențial la om nu este cunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinei de către femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Pragiola nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Pregabalina este eliminat în laptele matern. (vezi pct. 5.2). Efectul pregabalinei asupra nou-născutului/copilului mic nu este cunoscut. În funcție de evaluarea raportului beneficiul tratamentului matern / beneficiul alăptării nou-născutului, trebuie luată decizia întreruperii alăptării sau a tratamentului mamei.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele pregabalinei asupra fertilității la femei.

Într-un studiu clinic de evaluare a efectului pregabalinei asupra motilității spermatozoizilor, subiecți

sănătoși de sex masculin au fost expuși la pregabalină în doză de 600 mg pe zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate efectuat la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra reproducerii. Studiile de fertilitate efectuate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra reproducerii și dezvoltării. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pragiola poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pragiola poate determina amețeli și somnolență și, de aceea, poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje complexe sau să nu se implice în alte activități potențial periculoase, decât dacă se cunoaște în ce mod medicamentul afectează aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8900 pacienți expuși la pregabalină, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb controlate cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețea și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată. În toate studiile controlate, frecvența întreruperii administrării din cauza reacțiilor adverse a fost de 12% pentru pacienții cărora li s-a administrat pregabalină și de 5% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalină au fost amețea și somnolența.

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât cu placebo și la mai mult de un pacient sunt prezentate pe clase și frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]. În cadrul aceleiași categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate pot fi asociate și cu bolile preexistente și/sau cu medicamentele administrate concomitent.

În tratamentul durerii neuropate centrale cauzate de traumatismul măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul SNC și în special a somnolenței a fost crescută (vezi pct. 4.4).

În lista de mai jos, cu caractere italice, sunt incluse reacții adverse adiționale raportate după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe Reacții adverse la medicament

Infecții și infestări

Frecvente Rinofaringită

Tulburări hematologice și limfatic

Mai puțin frecvente Neutropenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente *Hipersensibilitate*

Rare *Angioedem, reacții alergice*

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente *Apetit crescut*

Mai puțin frecvente *Anorexie, hipoglicemie*

Tulburări psihice	
Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie, libido scăzut
Mai puțin frecvente	Halucinații, atac de panică, neliniște, agitație, depresie, comportament depresiv, stare de exaltare, <i>agresivitate</i> , labilitate emoțională, depersonalizare, găsirea cu dificultate a cuvintelor, vise anormale, libido crescut, anorgasmie, apatie
Rare	Dezinhibiție
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeli, somnolență, cefalee
Frecvente	Ataxie, tulburări de coordonare, tremor, dizartrie, amnezie, tulburări de atenție, paretezii, hipoestezii, sedare, tulburări de echilibru, letargie
Mai puțin frecvente	Sincopă, stupor, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețeli ortostatice (posturale), tremor intențional, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, ageuzie, <i>stare</i>
<i>generală de rău</i>	
Rare	<i>Convulsii</i> , parosmie, hipochinezie, disgrafie
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie
Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări vizuale, tumefiere oculară, afectare a câmpului visual, reducerea acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară
Rare	<i>Pierderea vederii, keratită</i> , oscilopsie, alterarea profundă a percepției vizuale, midriază, strabism, percepție vizuală strălucitoare
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungirea intervalului QT</i> , tahicardie sinusală, aritmie sinusală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, congestie facială, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, uscăciune nazală
Rare	<i>Edem pulmonar</i> , încordare la nivelul gâtului
Frecvente	Vărsături, <i>greață</i> , constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	Ascită, pancreatită, <i>umflarea limbii</i> , disfagie
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>
Rare	<i>Sindrom Stevens Johnson</i> , transpirații reci
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Crampe musculare, artralгии, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialgii, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară
Rare	Rabdomioliză

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, dureri la nivelul sânului
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărirea de volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente	Edeme periferice, edeme, mers anormal, căzături, senzație de ebrietate, stare de rău, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Edem generalizat, <i>edem facial</i> , senzație de apăsare în piept, durere, pirexie, sete, frisoane, astenie

Investigații diagnostice

Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinfosfokinazei, creștere a alaninaminotransferazei, creștere a aspartataminotransferazei, creștere a valorilor glicemiei, scădere a numărului de trombocite, creștere a creatininemiei, scădere a potasemiei, scădere a greutateii corporale
Rare	Scădere a numărului de leucocite

La unii pacienți, după întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, s-au observat simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele reacții: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat despre acestea.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalină, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al pregabalinelui observat în două studii la copii și adolescenți (un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, n=65; un studiu de continuare cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durată de 1 an, n=54) a fost similar cu cel observat în studiile la adulți (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, cel mai frecvent raportate reacții adverse observate în

cazul supradozajului cu pregabalină au inclus somnolență, stare confuzională, agitație și stare de neliniște.

Au fost raportate și convulsii.

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Abordare terapeutică

Abordarea terapeutică a supradozajului cu pregabalină trebuie să includă măsuri generale de susținere și, dacă este necesar, poate include hemodializă (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX16

Substanța activă, pregabalina, este un analog al acidului gama-aminobutiric (acidul (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoic).

Mecanism de acțiune

Pregabalina se leagă de o subunitate auxiliară ($\alpha 2$ - δ proteina) a canalelor de calciu voltaj-dependente din sistemul nervos central.

Eficacitatea și siguranța clinică

Durere neuropată

Eficacitatea a fost demonstrată în studii efectuate pentru neuropatia diabetică, nevralgia post herpetică și traumatismul măduvei spinării. Eficacitatea nu a fost studiată pentru alte tipuri de durere neuropată.

Pregabalina a fost studiată în 10 studii clinice controlate cu durată de până la 13 săptămâni, cu administrare de două ori pe zi și cu durată de până la 8 săptămâni cu administrare de trei ori pe zi. Per ansamblu, profilurile de siguranță și eficacitate pentru administrarea de două ori pe zi și pentru administrarea de trei ori pe zi au fost similare.

În studiile clinice cu durată de până la 12 săptămâni s-a constatat o reducere a durerii neuropate, atât a celei periferice, cât și a celei centrale în prima săptămână de tratament, reducere care s-a menținut pe durata perioadei de tratament.

În studiile clinice controlate efectuate pentru durerea neuropată periferică, 35% dintre pacienții tratați cu pregabalină și 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au avut o îmbunătățire cu 50% a scorului durerii. Pentru pacienții la care nu s-a înregistrat somnolență, o asemenea îmbunătățire a fost observată la 33% dintre pacienții tratați cu pregabalină și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Pentru pacienții la care s-a înregistrat somnolență, rata de răspuns a fost de 48% pentru pregabalină, respectiv 16% pentru placebo.

În studiile clinice controlate efectuate pentru durerea neuropată centrală, 22% dintre pacienții tratați cu pregabalină și 7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au avut o îmbunătățire de 50% a scorului durerii.

Epilepsie

Tratament adjuvant

S-au efectuat 3 studii clinice controlate, desfășurate pe o durată de 12 săptămâni, fie cu două doze pe

zi (BID) fie cu trei doze pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele de administrare BID și TID au fost similare.

Reducerea frecvenței convulsiilor s-a observat încă din prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pregabalinului ca tratament adjuvant pentru epilepsie la pacienții copii cu vârsta mai mică de 12 ani și adolescenți nu au fost stabilite. Evenimentele adverse observate în cadrul unui studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, care a înrolat pacienți cu vârste între 3 luni și 16 ani (n=65), au fost similare cu cele observate la adulți. Rezultatele unui studiu cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, la 54 pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârste între 3 luni și 16 ani, indică faptul că evenimentele adverse reprezentate de pirexie și infecții ale căilor respiratorii superioare au fost observate cu frecvență mai mare decât în studiile la adulți (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

Pregabalina a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de 56 de săptămâni cu o schemă de administrare de două ori pe zi (BID). Pregabalina nu a demonstrat non-inferioritate comparativ cu lamotrigina din punct de vedere al criteriului final de evaluare constând în 6 luni lipsite de convulsii. Pregabalina și lamotrigina au fost similare din punct de vedere al siguranței și au fost la fel de bine tolerate.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalina a fost investigată în 6 studii clinice controlate cu durata de 4-6 săptămâni, un studiu la vârstnici cu durata de 8 săptămâni și un studiu pentru prevenirea recăderii pe termen lung, cu o fază dublu-orb cu durata de 6 luni de prevenire a recăderii.

Ameliorarea simptomelor din TAG, așa cum este reflectată de scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A), s-a observat din prima săptămână.

În studiile clinice controlate (cu durata de 4-8 săptămâni) la 52% dintre pacienții tratați cu pregabalină și la 38% dintre pacienții cărora li s-a administrat cu placebo s-a înregistrat o ameliorare cu cel puțin 50% a scorului HAM-A total între stadiul inițial și cel final al studiului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți care au utilizat pregabalină decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo a fost raportată vedere încețoșată, care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice controlate testarea oftalmologică (incluzând testarea acuității vizuale, testarea formală a câmpului vizual și examinarea fundoscopică prin dilatarea pupilei) a fost realizată la peste 3600 pacienți. La acești pacienți, acuitatea vizuală a fost redusă la 6,5% din pacienții care au utilizat pregabalină și la 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările de câmp vizual au fost detectate la 12,4% din pacienții tratați cu pregabalină și la 11,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții care au utilizat pregabalină și la 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Starea de echilibru farmacocinetic pentru pregabalină este similară la voluntarii sănătoși și pacienții cu epilepsie care utilizează medicație antiepileptică.

Absorbție

Pregabalina se absoarbe rapid atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar, cu atingerea concentrației plasmatice maxime într-o oră după administrarea atât a unei doze unice, cât și a dozelor repetate.

Biodisponibilitatea orală a pregabalinei este estimată la $\geq 90\%$ și este independentă de doză. După administrării repetate, starea de echilibru este atinsă în 24 până la 48 ore. Viteza de absorbție a pregabalinei este scăzută atunci când se administrează concomitent cu alimentele, rezultând scăderea C_{\max} cu aproximativ 25-30% și întârzierea t_{\max} cu aproximativ 2,5 ore. Totuși, administrarea pregabalinei odată cu alimentele nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra gradului de absorbție al pregabalinei.

Distribuție

În studiile preclinice, s-a demonstrat că pregabalina traversează bariera hematoencefalică la șoarece, șobolan și maimuță. S-a demonstrat că pregabalina traversează placenta la șoarece și este prezentă în laptele femelelor de șobolan. La om, volumul aparent de distribuție al pregabalinei după administrarea orală este de aproximativ 0,56 l/kg. Pregabalina nu se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare

La om, pregabalina prezintă o metabolizare neglijabilă. După administrarea unei doze de pregabalina marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită în urină a fost sub formă de pregabalina netransformat. Derivatul N-metilat al pregabalinei, principalul metabolit al pregabalinei descoperit în urină, reprezintă 0,9% din doză. Studiile preclinice nu au relevat niciun indiciu al racemizării enantiomerului L al pregabalinei la enantiomer D.

Eliminare

Pregabalina se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pregabalinei este de 6,3 ore. Clearance-ul plasmatic al pregabalinei și clearance-ul renal sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2 Insuficiență renală).

La pacienții cu afectarea funcției renale sau hemodializați este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica pregabalinei este liniară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalina este mică (<20%). Farmacocinetica după administrarea de doze repetate este predictibilă din datele pentru doza unică. Totuși, în practică, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatic de pregabalina.

Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmatic ale pregabalinei.

Insuficiență renală

Clearance-ul pregabalinei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. În plus, pregabalina se elimină eficient din plasmă prin hemodializă (după 4 ore de hemodializă concentrațiile plasmatic ale pregabalinei sunt reduse cu aproximativ 50%). Deoarece eliminarea renală este calea majoră de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor, iar după efectuarea sesiunilor de hemodializă sunt necesare doze suplimentare (vezi pct. 4.2 Tabel 1).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece pregabalina nu prezintă o metabolizare semnificativă la om și se excretă în urină predominant sub formă de medicament netransformat, se poate afirma că insuficiența hepatică nu afectează semnificativ concentrațiile plasmatic ale pregabalinei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pregabalinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de

vârsta: 1-23 luni, 2-6 ani, 7-11 ani și 12-16 ani), la valori ale dozajului de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg și zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

După administrarea orală, à jeun, a pregabalinelui la pacienții copii și adolescenți, în general, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost similar la toate grupele de vârstă și a fost de 0,5 până la 2 ore după administrarea dozei.

Parametrii C_{max} și ASC ai pregabalinelui au crescut liniar cu creșterea dozei în cadrul fiecărei grupe de vârstă. ASC a fost mai mică cu 30% la pacienții copii cu o greutate mai mică de 30 kg, datorită unui clearance ajustat cu greutatea corporală crescut, de 43%, la acești pacienți în comparație cu pacienții cu o greutate ≥ 30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost, în medie, de 3-4 ore la pacienții copii cu vârsta de până la 6 ani și de 4-6 ore la cei cu vârsta de 7 ani și mai mare. Analiza farmacocinetică populațională a arătat faptul că clearance-ul creatininei constituie o covariabilă semnificativă a clearance-ului oral al pregabalinelui, greutatea corporală este o covariabilă semnificativă a volumului aparent de distribuție după administrarea orală, iar aceste relații sunt similare la pacienții copii și adolescenți și cei adulți.

Farmacocinetica pregabalinelui la pacienții cu vârsta mai mică de 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1)

Vârșnici

Clearance-ul pregabalinelui tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere a clearance-ului oral al pregabalinelui este paralel cu scăderea clearance-ului creatininei asociat cu înaintarea în vârstă. Reducerea dozelor de pregabalin poate fi necesară la pacienți cu funcție renală compromisă din cauza vârstei (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Alăptare

Farmacocinetica dozei de pregabalină 150 mg administrată la interval de 12ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la un număr de 10 femei care alăptau, la interval de cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea a avut puțină sau nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei. După atingerea stării de echilibru, pregabalina a fost eliminată în laptele matern la concentrații medii de aproximativ 76% din cele plasmatice. Doza estimată transferată la sugari prin lapte (presupunând un consum mediu de lapte matern de 150 ml/kg greutate corporală pe zi) de la mame care au utilizat pregabalină în doză de 300 mg pe zi sau doza maximă de 600mg pe zi, ar fi de 0,31, respectiv 0,62mg/kg greutate corporală pe zi. Aceste doze estimate reprezintă aproximativ 7% din doza maternă zilnică totală calculată în mg/kg greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică la animale, pregabalina a fost bine tolerată la doze relevante clinic. În studii privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și maimuță s-au observat efecte asupra SNC incluzând hipoactivitate, hiperactivitate și ataxie. Creșterea incidenței atrofiei retiniene observate frecvent la șobolanul vârstnic albinos s-a observat după expunerea îndelungată la pregabalină, de ≥ 5 ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalina nu este teratogenă la șoarece, șobolan sau iepure. Toxicitatea fetală la șobolan și iepure a apărut doar la expuneri cu mult peste expunerea la om. În studii privind toxicitatea prenatală/postnatală, pregabalina induce toxicitate asupra dezvoltării embrionilor de șobolan la expuneri > 2 ori față de expunerea maximă recomandată la om.

Reacțiile adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele au fost observate numai la expuneri

suficient mai mari față de expunerile terapeutice. Reacțiile adverse asupra organelor de reproducere masculine și parametrilor spermei au fost reversibile și au apărut numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice sau au fost asociate cu procese degenerative spontane la nivelul organelor reproducătoare masculine la șobolan. Prin urmare aceste efecte au fost considerate cu relevanță clinică scăzută sau lipsite de relevanță clinică.

Bateriile de teste *in vitro* și *in vivo* au arătat că pregabalina nu este genotoxică.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalina, cu durata de 2 ani. La șobolan, nu s-a observat apariția de tumori, la expuneri mai mari de 24 ori față de expunerea medie la om la doza clinică maximă recomandată, de 600 mg pe zi. La șoarece, nu s-a observat creșterea incidenței tumorale la expuneri similare cu expunerea medie la om, dar s-a observat o creștere a incidenței hemangiosarcomului la expuneri mai mari. Mecanismul non-genotoxic al formațiunilor tumorale induse de pregabalina la șoarece implică modificări trombocitare și proliferare celulară endotelială asociată. Aceste modificări trombocitare nu au fost prezente la șobolan sau la om, fapt bazat pe datele clinice pe termen scurt și pe termen lung limitat. Nu există dovezi care să sugereze un risc asociat la om.

La puii de șobolan, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la șobolanii adulți. Totuși, puii de șobolan sunt mult mai sensibili. La expuneri terapeutice, au existat dovezi privind semnele clinice din partea SNC de hiperactivitate și bruxism și câteva modificări ale procesului de creștere (întreruperea tranzitorie a creșterii în greutate). Efecte asupra ciclului de împerechere s-au observat la expuneri de 5 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om.

La puii de șobolan s-a observat reducerea răspunsului acustic neașteptat, la 1-2 săptămâni după expunerea > de 2 ori decât expunerea terapeutică la om. La nouă săptămâni după expunere, acest efect nu s-a mai observat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de porumb pregelatinizat

Talc

Învelișul capsulei

capsulă 25 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Cerneală neagră [shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol]

capsule 50 mg, 75 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol]

capsulă 100 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală albă [shellac, propilenglicol, hidroxid de potasiu, dioxid de titan]

capsulă 150 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol].

capsule 200 mg, 225 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol]

capsulă 300 mg

Dioxid de titan

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Cerneală albă [shellac, propilenglicol, hidroxid de potasiu, dioxid de titan]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere (PVC-PVDC/Al), conținând 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7679/2015/01-08

7680/2015/01-08

7681/2015/01-08

7682/2015/01-08

7683/2015/01-08

7684/2015/01-08

7685/2015/01-08

7686/2015/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2017