

12859/2019/01-24

12860/2019/01-24

12861/2019/01-21

12862/2019/01-21

12863/2019/01-21

12864/2019/01-21

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pregabalină Terapie 75 mg capsule  
Pregabalină Terapie 150 mg capsule  
Pregabalină Terapie 300 mg capsule  
Pregabalină Terapie 125 mg capsule  
Pregabalină Terapie 175 mg capsule  
Pregabalină Terapie 250 mg capsule  
Pregabalină Terapie 275 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pregabalină Terapie 75 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 75 mg.  
Pregabalină Terapie 150 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 150 mg.  
Pregabalină Terapie 300 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 300 mg.  
Pregabalină Terapie 125 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 125 mg.  
Pregabalină Terapie 175 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 175 mg.  
Pregabalină Terapie 250 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 250 mg.  
Pregabalină Terapie 275 mg. Fiecare capsulă conține pregabalină 275 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Pregabalină Terapie 75 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 4, cu capac opac de culoare roșie și corp opac de culoare albă, având imprimat cu cerneală neagră textul „rbx” pe capac și „PG75” pe corp și conținând pulbere albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 14,0 - 14,8 mm.

Pregabalină Terapie 150 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 2, cu capac opac de culoare albă și corp opac de culoare albă, având imprimat cu cerneală neagră textul „rbx” pe capac și „PG150” pe corp și conținând pulbere albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 17,0 - 18,2 mm.

Pregabalină Terapie 300 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 0, cu capac opac de culoare roșie și corp opac de culoare albă, având imprimat cu cerneală neagră textul „rbx” pe capac și „PG300” pe corp și conținând pulbere albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,0 - 21,8 mm.

Pregabalină Terapie 125 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 2, cu cap de culoare roșu opac și corp de culoare roșu opac, imprimate cu cerneală de culoare neagră pe cap cu „rbx” și pe corp cu „PG125” conținând pulbere de culoare albă până la aproape alba. Lungimea capsulei este de aproximativ

17,0 - 18,3 mm.

Pregabalină Terapie 175 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 2, cu cap de culoare alb opac și corp de culoare alb opac, imprimate cu cerneală de culoare neagră pe cap cu „rbx“ și pe corp cu „PG175“ conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 17,0 - 18,3 mm.

Pregabalină Terapie 250 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 0, cu cap de culoare roșu opac și corp de culoare alb opac, imprimate cu cerneală de culoare neagră pe cap cu „rbx“ și pe corp cu „PG250“ conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,0 - 22,2 mm.

Pregabalină Terapie 275 mg: Capsule gelatinoase de mărimea 0, cu cap de culoare roșu opac și corp de culoare alb opac, imprimate cu cerneală de culoare neagră pe cap cu „rbx“ și pe corp cu „PG275“ conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,0 - 22,2 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Durere neuropată

Pregabalină este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

#### Epilepsie

Pregabalină este indicată ca tratament adjuvant, la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

#### Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalină este indicată 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 inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

#### Epilepsie

Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și 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 fracționat în două sau trei prize. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată regulat.

Tratamentul cu pregabalină trebuie inițiat cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de o săptămână. După încă o săptămână, doza poate fi crescută la 450 mg pe zi. Doza maximă de 600 mg pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.

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), scăderea dozei la pacienții cu afectare a funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei ( $CL_{cr}$ ), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarei formule:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{vârstă (ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{\text{creatinină serică } (\mu \text{ mol/l})} \right] \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Pregabalină se elimină în mod eficace 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 ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinei pe baza funcției renale**

Clearance-ul creatininei ( $CL_{cr}$ ) (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 până la < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 până la < 30	25 până la 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică <sup>+</sup>

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

<sup>+</sup> Doza suplimentară este o doză adițională unică

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pregabalinei 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 pacienții vârstnici este necesară scăderea dozei de pregabalină din cauza scăderii funcției renale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Pregabalină Terapie 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 prezentat creștere ponderală în timpul tratamentului cu pregabalină pot necesita ajustarea dozelor medicamentelor hipoglicemiante.

#### 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.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu pregabalină, s-au raportat rar reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pregabalina trebuie retrasă imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

#### Amețeală, 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 accidentale) 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 cărora li s-a administrat pregabalină decât la pacienții care au primit 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 tratați cu placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții care au primit placebo (vezi pct. 5.1).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost de asemenea raportate reacții adverse vizuale, inclusiv pierdere a vederii, încețoșare a 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.

#### 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 și cărora li s-a administrat pregabalină pentru durerea

neuropată. Pregabalina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Reacția adversă poate să dispară la întreruperea tratamentului cu pregabalină.

#### Tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului 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 administrării concomitente a medicamentelor (de exemplu antispastice) necesare în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalină pentru tratamentul acestei patologii.

#### Deprimare respiratorie

Au existat raportări de deprimare respiratorie severă în legătură cu utilizarea pregabalinei. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, utilizare concomitentă de sedative ale SNC și vârstnicii pot avea un risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. Pot fi necesare ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

#### 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 placebo controlate efectuate cu medicamente antiepileptice a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut. S-au observat cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar la pacienții tratați cu pregabalină, în experiența de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Un studiu epidemiologic în care s-a utilizat un design de studiu autocontrolat (de comparare a perioadelor de tratament cu perioadele fără tratament la fiecare pacient) a indicat dovezi ale unui risc crescut de debut nou al comportamentului suicidar și de deces prin suicid la pacienții tratați cu pregabalină.

Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul apariției de semne ale ideației suicidare sau comportamentului suicidar. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideației suicidare și ale comportamentului suicidar și ar trebui să fie luat în considerare un tratament adecvat. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu pregabalină în cazul apariției ideației suicidare și a comportamentului suicidar.

#### Scăderea funcției tractului gastrointestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastrointestinal inferior (de exemplu obstrucție intestinală, ileus paralytic, constipație) atunci când pregabalina 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 pregabalina și opioidele sunt folosite în combinație.

#### Administrare concomitentă cu opioide

Se recomandă prudență în cazul prescrierii pregabalinei concomitent cu opioide din cauza riscului de deprimare a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control la utilizatorii de opioide, pacienții care au luat pregabalină concomitent cu un opioid au prezentat un risc crescut de deces asociat opioidelor, comparativ cu utilizarea opioidelor în monoterapie (riscul relativ ajustat [RRa], 1,68 [ÎI 95%, 1,19 până la 2,36]). Acest risc crescut a fost observat la doze mici de pregabalină ( $\leq 300$  mg, RRa 1,52 [ÎI 95%, 1,04-2,22]) și a existat o tendință pentru un risc mai mare la doze mari de pregabalină ( $> 300$  mg, RRa 2,51 [ÎI 95 %, 1,24-5,06]).

#### Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Pregabalina poate provoca dependență de medicament, care poate să apară la doze terapeutice. Au fost raportate cazuri de abuz și administrare incorectă. Pacienții cu antecedente de abuz de substanțe pot avea un risc mai mare de administrare incorectă, abuz și dependență de pregabalină, iar pregabalina trebuie utilizată cu precauție la astfel de pacienți. Înainte de a prescrie pregabalină, trebuie evaluat cu atenție riscul pacientului de administrare incorectă, abuz sau dependență.

Pacienții tratați cu pregabalină trebuie monitorizați pentru simptome de administrare incorectă, abuz sau dependență de pregabalină, precum apariția toleranței, creșterea dozelor și comportament de căutare de droguri.

#### Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, la unii pacienți s-au observat simptome de întrerupere. S-au raportat următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli. Apariția simptomelor de întrerupere după întreruperea administrării pregabalinei poate indica dependență de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre aceasta la începutul tratamentului. Dacă administrarea de pregabalină trebuie întreruptă, se recomandă ca acest lucru să fie făcut în mod treptat, în timp de minimum 1 săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.2).

În timpul administrării pregabalinei sau la scurt timp după întreruperea administrării pregabalinei, 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.

#### Encefalopatie

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

#### Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția

Utilizarea Pregabalină Terapie în primul trimestru de sarcină poate provoca malformații congenitale majore la copilul nenăscut. Pregabalină nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului (vezi pct. 4.6).

#### Informații importante despre excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține manitol, care poate avea un efect ușor laxativ.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece pregabalină se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, suferă 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 plasmatică, interacțiunile farmacocinetice sunt improbabile.

#### Studii in vivo și studii farmacocinetice populaționale

În acest sens, în studiile *in vivo* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între pregabalină și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxicodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că antidiabeticile 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 noretisteron 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 cadrul experienței după punerea pe piață, există raportări de insuficiență respiratorie, comă și decese la pacienții tratați cu pregabalina concomitent cu opioide și/sau cu alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central. Pregabalina pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere determinate de către oxycodonă.

#### 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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### Sarcina

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

S-a demonstrat că pregabalina traversează placenta la șobolani (vezi pct. 5.2). Pregabalina poate traversa placenta umană.

#### Malformații congenitale majore

Datele dintr-un studiu observațional nordic pe mai mult de 2700 de sarcini expuse la pregabalina în primul trimestru de sarcină au arătat o prevalență mai mare a malformațiilor congenitale majore (MCM) în rândul populației pediatrice (vii sau născuți morți) expuse la pregabalina, comparativ cu populația neexpusă (5,9% vs. 4,1%).

Riscul de MCM în rândul populației pediatrice expuse la pregabalina în primul trimestru a fost ușor mai mare în comparație cu populația neexpusă (raportul de prevalență ajustat și intervalul de încredere de 95%: 1,14 (0,96-1,35)) și în comparație cu populația expusă la lamotrigina (1,29 (1,01-1,65)) sau la duloxetina (1,39 (1,07-1,82)).

Analizele asupra malformațiilor specifice au arătat riscuri mai mari pentru malformații ale sistemului nervos, ochiului, despicături orofaciale, malformații urinare și malformații genitale, dar cifrele au fost mici și estimările imprecise.

Pregabalina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar (beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt).

#### Alăptarea

Pregabalina se excretă în laptele uman (vezi pct. 5.2). Efectul pregabalinei asupra nou-născuților/sugarilor nu este cunoscut. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pregabalina luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### 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 pregabalina în doză de 600 mg/zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra funcției reproductive. Studiile de fertilitate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra funcției reproductive și dezvoltării. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută (vezi pct. 5.3).

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

Pregabalina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pregabalina Terapia 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

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8900 pacienți cu expunere la pregabalină, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb, placebo controlate, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeala 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 amețeala și somnolența.

În tabelul 2 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 (frecvența 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 apărute din cauza traumatismului măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central 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.

**Tabelul 2. Reacțiile adverse la pregabalină**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Frecvente	Rinofaringită
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Mai puțin frecvente	Neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	<i>Hipersensibilitate</i>
Rare	<i>Angioedem, reacție alergică</i>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Apetit alimentar crescut
Mai puțin frecvente	Anorexie, hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie, libido



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, comportament suicidar, ideație suicidară
Cu frecvență necunoscută	<i>Dependență de medicament</i>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Amețeală, somnolență, cefalee
Frecvente	Ataxie, tulburări de coordonare, tremor, dizartrie, amnezie, tulburări de memorie, tulburări de atenție, parestezii, hipoestezii, sedare, tulburări de echilibru, letargie
Mai puțin frecvente	Sincopă, stupoare, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețeală ortostatică (posturală), tremor intențional, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, ageuzie, <i>stare generală de rău</i>
Rare	<i>Convulsii</i> , parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie
Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări vizuale, tumefiere oculară, afectare a câmpului vizual, reducere a acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară
Rare	<i>Pierdere a vederii</i> , <i>keratită</i> , oscilopsie, alterare profundă a percepției vizuale, midriază, strabism, percepție vizuală strălucitoare
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungire a intervalului QT</i> , tahicardie sinusală, aritmie sinusală
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, congestie facială, extremități reci
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, uscăciune nazală
Rare	<i>Edem pulmonar</i> , constricție la nivelul gâtului
Cu frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie

<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Frecvente	Vărsături, <i>greață</i> , constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	Ascită, pancreatită, <i>umflare a limbii</i> , disfagie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice*
Rare	Icter
Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>
Rare	<i>Necroliză epidermică toxică</i> , <i>sindrom Stevens Johnson</i> , transpirații reci
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Crampe musculare, artralгии, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialгии, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară
Rare	Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>	
Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, mastodinie
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărire de volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
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
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Creștere a greutății corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinfosfokinazei, creșterea valorilor glicemiei, scădere a numărului de trombocite, creștere a creatininemiei, scădere a kaliemiei, scădere a greutății corporale
Rare	Scădere a numărului de leucocite

\* Creșterea a valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST).

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalină, s-au observat simptome de întrerupere. S-au raportat următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli. Aceste simptome pot indica dependența de medicament. 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 pot fi dependente de doză (vezi pct. 4.2 și 4.4)

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță a pregabalinei observat în cinci studii la copii și adolescenți la pacienți cu convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară (un studiu cu privire la siguranță și eficacitate, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu vârsta de la 4 până la 16 ani, n=295; un studiu de 14 zile privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta de la 1 lună până la mai mici de 4 ani, n=175; un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, n=65; și 2 studii de continuare cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, n=54 și n=431) a fost similar cu cel observat în studiile la adulți, la pacienți cu epilepsie. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durata de 12 săptămâni la tratamentul cu pregabalină au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate și nazofaringită. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul de 14 zile de tratament cu pregabalină au fost somnolență, infecții ale tractului respirator superior și pirexie (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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul experienței după punerea pe piață, cele 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.

Tratamentul 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 ( $\alpha_2$ - $\delta$  proteina) a canalelor de calciu voltaj-dependente din sistemul nervos central.

## Eficacitate clinică și siguranță

### Durerea neuropată

În studii, eficacitatea pregabalinei s-a demonstrat asupra neuropatiei diabetice, nevralgiei postherpetice și leziunilor măduvei spinării. Nu s-a studiat eficacitatea pe alte modele de durere neuropată.

S-au efectuat 10 studii clinice controlate pe o perioadă de până la 13 săptămâni cu un regim de administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu un regim de administrare de trei ori pe zi (TID), în care s-a studiat acțiunea pregabalinei. În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru regimurile de administrare BID și TID au fost similare.

În studiile clinice desfășurate pe o perioadă de până la 12 săptămâni pentru durerea neuropată periferică și cea centrală s-a observat o reducere a durerii încă din prima săptămână, care s-a menținut pe toată durata tratamentului.

În studiile clinice controlate privind durerea neuropată periferică, la 35% dintre pacienții tratați cu pregabalină și 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii. Pentru pacienții care nu au dezvoltat somnolență, o asemenea îmbunătățire s-a observat la 33% dintre pacienții tratați cu pregabalină și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Pentru pacienții care au dezvoltat somnolență frecvența răspunsului a fost de 48% pentru pregabalină și de 16% pentru placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu pregabalină și 7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii.

### Epilepsie

Tratament adjuvant

S-au efectuat 3 studii clinice controlate, desfășurate pe o durată de 12 săptămâni, cu regim de administrare fie BID fie TID, în care s-a studiat acțiunea pregabalinei. În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru regimurile 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 indicația de 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) cu convulsii cu debut parțial au fost similare cu cele observate la adulți. Rezultatele unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, realizat la 295 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani și ale unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, realizat la 175 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 4 ani, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pregabalinei ca terapie adăugată pentru tratamentul convulsiilor cu debut parțial și a două studii cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, efectuat la 54 și respectiv 431 pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârste între 3 luni și 16 ani, indică faptul că evenimentele adverse reprezentate de febră cu valori mari și infecții ale căilor respiratorii superioare au fost observate cu frecvență mai mare decât în studiile efectuate la adulți cu epilepsie (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

În studiul cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, au fost incluși copii și adolescenți (vârsta între 4 și 16 ani) la care a fost administrată pregabalină 2,5 mg/kg și zi (maxim 150 mg/zi), pregabalină 10 mg/kg și zi (maxim 600 mg/zi), sau placebo. Procentul de pacienți la care s-a obținut o îmbunătățire semnificativă a ratei convulsiilor cu debut parțial față de momentul inițial a fost de 40,6% din grupul de pacienți tratați cu pregabalină 10/mg/kg și zi (p=0.0068 comparativ cu placebo), 29,1% dintre pacienții tratați cu pregabalină 2,5 mg/kg și zi (p=0.2600 comparativ cu placebo) și 22,6% din cei la care s-a administrat placebo.

În studiul controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, au fost incluși pacienți copii și adolescenți (vârsta între 1 lună și mai puțin de 4 ani) la care a fost administrată pregabalină 7 mg/kg/zi, pregabalină 14 mg/kg/zi sau placebo. Frecvențele medii ale convulsiilor la momentul inițial și la vizita finală au fost de 4,7 și 3,8 pentru pregabalină 7 mg/kg/zi, 5,4 și 1,4 pentru pregabalină 14 mg/kg/zi și, respectiv, 2,9 și 2,3 pentru placebo. Administrarea a 14 mg/kg/zi pregabalină a redus semnificativ frecvența transformată

logaritmice a convulsiilor cu debut parțial față de placebo ( $p=0,0223$ ); administrarea a 7 mg/kg/zi pregabalină nu a demonstrat ameliorări față de placebo.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, au fost incluși 219 subiecți cu convulsii tonico-clonice generalizate primare (PGTC), (cu vârsta de la 5 până la 65 ani, dintre care 66 cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani) cărora li s-a administrat pregabalină 5 mg/kg/zi (maximum 300 mg/zi), pregabalină 10 mg/kg/zi (maximum 600 mg/zi) sau placebo ca terapie adjuvantă. Procentul de subiecți la care s-a obținut o reducere de cel puțin 50% a ratei convulsiilor PGTC a fost de 41,3%, 38,9% și respectiv 41,7% pentru pregabalină 5 mg/kg/zi, pregabalină 10 mg/kg/zi și respectiv placebo.

#### Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

Pregabalină a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de 56 de săptămâni cu un regim de administrare BID. Pregabalină nu a demonstrat non-inferioritate comparativ cu lamotrigina din punct de vedere al criteriului final de evaluare, constând în 6 luni lipsite de convulsii. Pregabalină și lamotrigina au fost similare din punct de vedere al siguranței și au fost la fel de bine tolerate.

#### Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalină 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 în 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 placebo s-a înregistrat o ameliorare cu cel puțin 50% a scorului HAM-A total între stadiul inițial al studiului și criteriul final de evaluare.

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat 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 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 cărora li s-a administrat pregabalină și 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 11,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat pregabalină și 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

## **5.2 Proprietăți farmacinetice**

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

#### Absorbție

Pregabalină se absoarbe rapid atunci când se administrează pe nemâncate, cu atingerea concentrației plasmatice maxime într-o oră după administrarea atât a unei doze unice, cât și a dozelor multiple. Biodisponibilitatea orală a pregabalinei este estimată la  $\geq 90\%$  și este independentă de doză. După administrări 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 a 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 șobolan și este prezent 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 plasmaticе.

#### Metabolizare

La om, pregabalina suferă o metabolizare neglijabilă. După o doză de pregabalină marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită în urină a fost sub formă de pregabalină netransformată. Derivatul N-metil al pregabalinei, principalul metabolit al pregabalinei descoperit în urină, reprezintă 0,9% din doză. Studiile preclinice nu au relevat niciun indiciu al racemizării enantiomerului S al pregabalinei la enantiomer R.

#### 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).

#### Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica pregabalinei este lineară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalină este mică (<20%). Farmacocinetica dozelor multiple este predictibilă din datele pentru doza unică. Totuși, în practică, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmaticе de pregabalină.

#### Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmaticе 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 plasmaticе ale pregabalinei sunt scăzute cu aproximativ 50%). Deoarece eliminarea renală este calea majoră de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară scăderea dozelor, iar după efectuarea ședințelor 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 suferă o metabolizare semnificativă și se excretă în urină predominant sub formă de medicament netransformat, se poate afirma că insuficiența hepatică nu afectează semnificativ concentrațiile plasmaticе ale pregabalinei.

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica pregabalinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de vârstă: 1-23 luni, 2-6 ani, 7-11 ani și 12-16 ani), la valori ale dozelor de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg și zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

În general, la pacienții copii și adolescenți, după administrarea orală a pregabalinei în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmaticе 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 pregabalinei 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 crescută, de 43%, la acești pacienți în comparație cu pacienții cu o greutate  $\geq 30$  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 pregabalinei, 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 pregabalinei la pacienții cu vârsta mai mică de 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

#### Vârstnici

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

#### Mame care alăptează

Farmacocinetica dozei de 150 mg pregabalină administrată la interval de 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la 10 femei care alăptau, la interval de cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea a avut o influență mică sau nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei. Pregabalină s-a excretat în laptele uman, cu concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 76% din cele din plasma maternă. Doza estimată primită de 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/zi sau doză maximă de 600 mg/zi, ar fi de 0,31, respectiv 0,62 mg/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, pregabalină 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  $\geq 5$  ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalină 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, pregabalină induce toxicitate asupra dezvoltării puilor 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 pregabalină nu este genotoxică.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalină, cu durata de 2 ani. La

șobolan, nu s-a observat apariția de tumori, la expuneri mai mari de 24 de ori față de expunerea medie umană la doza clinică maximă recomandată, de 600 mg/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 pregabalină 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 expunerea terapeutică la om.

La puii de șobolan s-a observat reducerea răspunsului acustic neașteptat, la 1-2 săptămâni după expunerea > de 2 ori 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:*

Manitol ( E 421)

Talc

*Învelișul capsulei:*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Apă purificată

Laurilsulfat de sodiu

*Numai pentru 75 mg și 300 mg, 125 mg, 250 mg, 275 mg:*

Oxid roșu de fer (E172)

*Cerneala de tipărire:*

Shellac

Propilenglicol

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

<Flacoane> Perioada de valabilitate după prima deschidere: 30 zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**



Pregabalină Terapie este ambalat în:

Blister din OPA-Al-PVC/Al, mărimile de ambalaj: 14, 21, 56, 84, 98, 100, 112 capsule, 70 (numai pentru Pregabalină Terapie 75 mg)

Blister PVC/Al blister, mărimea ambalajului: 14, 21, 28 (numai pentru Pregabalină Terapie 75 mg, 150 mg, 300 mg), 56, 84, 98, 100, 112 capsule, 70 (numai pentru Pregabalină Terapie 75 mg)

Flacon din PEÎD cu capac securizat împotriva deschiderii de către copii (PP).

Mărimile de ambalaj: 14, 21, 30 (numai pentru Pregabalină Terapie 75 mg, 150 mg, 300 mg), 56, 84, 98, 100 sau 112 capsule

Flacon din PEÎD cu capac înșurubat (PP), (numai pentru Pregabalină Terapie 75 mg, 150 mg, 300 mg  
Mărimea ambalajului: 500 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 la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapie SA  
Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12858/2019/01-26  
12859/2019/01-24  
12860/2019/01-24  
12861/2019/01-21  
12862/2019/01-21  
12863/2019/01-21  
12864/2019/01-21

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: – Februarie 2016 (Pregabalină Terapie 75 mg, 150 mg, 300 mg capsule)

Data primei autorizări: – Martie 2017 (Pregabalină Terapie 125 mg, 175 mg, 250 mg, 275 mg capsule)

Data ultimei reînnoiri a autorizației: – Decembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023