

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 13406/2020/01-02-03-04-05-06-07-08  
13407/2020/01-02-03-04-05-06-07-08  
13408/2020/01-02-03-04-05-06-07-09  
13409/2020/01-02-03-04-05-06-07-08  
13410/2020/01-02-03-04-05-06-07-09  
13411/2020/01-02-03-04-05-06-07-08  
13412/2020/01-02-03-04-05-06-07-08  
13413/2020/01-02-03-04-05-06-07-08

Anexa 2

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

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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.

*Pragiola 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 două sau trei 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 două sau trei 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 o săptămână. După încă o 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 minimum o săptămână, indiferent de indicație

(vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

#### Insuficiență renală

Pregabalina 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 (CL<sub>Cr</sub>), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarelor formule:

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

Pregabalina se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalina 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 dozelor de pregabalină pe baza funcției renale

| Clearance-ul creatininei (CL <sub>Cr</sub> ) (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 pacienții 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 pregabalina 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 pregabalina trebuie întrerupt imediat.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu pregabalina, 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 și 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 pregabalina 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 pregabalina 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 pregabalina 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, de asemenea, raportate reacții adverse vizuale, inclusiv pierderea vederii, încețoșarea vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalina poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

#### Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, iar întreruperea tratamentului cu pregabalina, 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 pregabalina, și care să susțină monoterapia cu pregabalina.

#### Insuficiență cardiacă congestivă

După punerea pe piață, au existat raportări de insuficiență cardiacă congestivă la anumiți pacienți

căroră li s-a administrat pregabalină. Aceste reacții au fost, de cele mai multe ori, raportate la pacienți în vârstă, cu funcție cardiovasculară compromisă, căroră li s-a administrat pregabalină. Pregabalina 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.

#### 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 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. S-au observat cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar la pacienții tratați cu pregabalină, în experiența de după punere 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 să fie îndrumați să ceară sfatul medicului pentru identificarea primelor semne ale apariției ideației suicidare sau comportamentului suicidar. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideației suicidare și ale comportamentului suicidar și trebuie 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 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 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 administrate concomitent.

#### Utilizare 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 pregabalina, trebuie evaluat cu atenție riscul pacientului de administrare incorectă, abuz sau dependență.

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

#### Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalina, 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. 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 pregabalina 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 de pregabalina sau la scurt timp după întreruperea administrării de pregabalina, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalina, 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 pregabalinei în primul trimestru de sarcină poate provoca fătului malformații congenitale majore. Pregabalina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, exceptând cazul în care beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului (vezi pct. 4.6).

### **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 plasmatic.

#### 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, oxycodona 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 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 supravegherii după punerea pe piață, există raportări de insuficiență respiratorie, comă și decese la pacienții tratați cu pregabalina concomitent cu opioide și/sau 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 oxycodona.

### 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 folosească metode contraceptive eficiente pe durata 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 placentă la șobolan (vezi pct. 5.2). Pregabalina poate traversa placentă la om.

### Malformații congenitale majore

Datele obținute în urma unui studiu observațional din țările nordice, care a inclus peste 2700 de sarcini cu expunere la pregabalina în primul trimestru, au demonstrat o răspândire mai ridicată a malformațiilor congenitale majore (MCM) în grupa copiilor (vii sau născuți morți) expuși la pregabalina, față de grupa copiilor fără expunere (5,9% față de 4,1%).

Riscul de MCM în rândul grupei copiilor cu expunere la pregabalina în primul trimestru a fost puțin mai mare, față de cel al populației fără expunere (rata de răspândire ajustată și interval de încredere 95%: 1,14 (0,96- 1,35)) și comparativ cu populația expusă la lamotrigina (1,29 (1,01- 1,65)) sau la duloxetina (1,39 (1,07- 1,82)).

Analizele efectuate asupra malformațiilor specifice au demonstrat riscuri mai mari de malformații ale sistemului nervos, ochiului, fantelor oro-faciale, malformații urinare și malformații genitale, însă numărul a fost redus și estimările imprecise.

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

### Alăptarea

Pregabalina este eliminată 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 femeii.

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 pe zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate efectuat la femeile 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 8 900 pacienți expuși la pregabalină, dintre care peste 5 600 au fost implicați în studii dublu-orb controlate cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală 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.

##### 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), 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.

Tabelul 2. Reacțiile adverse la pregabalină

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>          | <b>Reacții adverse 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, reacții alergice</i>   |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> |  |
| Frecvente                                  | Apetit crescut   |
| Mai puțin frecvente                        | Anorexie, hipoglicemie   |
| <b>Tulburări psihice</b>                   |  |
| 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, comportament suicidar, ideație suicidară.  |
| Cu frecvență necunoscută                   | <i>Dependență de medicament</i>  |



**Tulburări ale sistemului nervos**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Foarte frecvente    | Amețeli, 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, stupor, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețea 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   |

**Tulburări oculare**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Frecvente           | Vedere încetoșată, 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, 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> , constricție la nivelul gâtului                         |
| Cu frecvență necunoscută | Deprimare respiratorie  |

**Tulburări gastro-intestinale**

|                     |  |
|---------------------|--|
| 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                | <i>Ascită</i> , pancreatită, <i>umflare a limbii</i> , disfagie                                      |

**Tulburări hepatobiliare**

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Mai puțin frecvente | Valori mari ale enzimelor hepatice* |
| Rare                | Icter                               |
| Foarte rare         | Insuficiență hepatică, hepatită.    |

**Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Mai puțin frecvente | Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>               |
| Rare                | necroliză epidermică toxică, <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, mialгии, 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>   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>              |  |
| Frecvente   | Disfuncție erectilă  |
| Mai puțin frecvente   | Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, dureri la nivelul sânelui  |
| Rare  | Amenoree, scurgeri mamelonare, mărirea de volum a sânelor, <i>ginecomastie</i>   |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |  |
| Frecvente   | Edeme periferice, edeme, mers anormal, cădere, 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 greutateii corporale  |
| Mai puțin frecvente   | Creștere a creatinfosfokinazei, 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   |

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

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. Aceste simptome pot indica dependența la 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 sunt dependente de doză (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al 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 două 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

### Simptome

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, cel mai frecvent raportate reacții adverse observate în cazul supradozajului cu pregabalina 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 pregabalina 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 (proteina  $\alpha 2-\delta$ ) 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 (BID) și cu durată de până la 8 săptămâni cu administrare de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele de administrare BID și TID 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 pregabalina 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 pregabalina 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 pregabalina, respectiv 16% pentru placebo.

În studiul clinic controlat efectuat pentru durerea neuropată centrală, 22% dintre pacienții tratați cu pregabalina 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 pregabalinei 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 administrat pregabalină 2,5 mg/kg/zi (maxim 150 mg/zi), pregabalină 10 mg/kg/zi (maxim 600 mg/zi), sau placebo. Procentul de pacienți la care s-a obținut o îmbunătățire cu cel puțin 50% 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/zi (p=0,0068 comparativ cu placebo), 29,1% dintre pacienții tratați cu pregabalină 2,5 mg/kg/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, respectiv, 2,9 și 2,3 pentru placebo. Pregabalină 14 mg/kg/zi a redus semnificativ frecvența transformată logaritmic a convulsiilor cu debut parțial față de placebo (p=0,0223); pregabalină 7 mg/kg/zi nu a demonstrat ameliorări față de placebo.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni controlat cu placebo la care au luat parte pacienți cu convulsii tonico-clonice generalizate primare (PGTC), au fost incluși 219 subiecți (cu vârsta cuprinsă între 5 și 65 de ani, dintre care 66 cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani), cărora le-a fost administrată pregabalină 5mg/kg/zi (maxim 300 mg/zi), 10 mg/kg/zi (maxim 600 mg/zi) sau placebo ca terapie adjuvantă. Procentul de subiecți cu o reducere de cel puțin 50% a ratei convulsiilor PGTC a fost de 41,3%, 38,9% și 41,7% pentru pregabalină 5 mg/kg/zi, pregabalină 10mg/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 o schemă de administrare de două ori pe zi (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 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 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 fundoscopice 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

Pregabalină 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 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 pregabalină traversează bariera hematoencefalică la șoarece, șobolan și maimuță. S-a demonstrat că pregabalină 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. Pregabalină nu se leagă de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

La om, pregabalină prezintă o metabolizare neglijabilă. După administrarea unei doze de pregabalină marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită în urină a fost sub formă de pregabalină netransformată. 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

Pregabalină 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 pregabalină 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 plasmatice de pregabalină.

### Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 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 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 plasmatice 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 dozajului de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg/zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

După administrarea orală, à jeun, a pregabalinei 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 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 crescut, 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)

### Vârștici

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

### Mame care alăptează

Farmacocinetica dozei de pregabalină 150 mg administrată la interval de 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la un număr de 10 de 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 pregabalina în doză de 300 mg pe zi sau doza maximă de 600 mg 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 pregabalina, de  $\geq 5$  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 (E553b)

Învelișul capsulei:

*Pragiola 25 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală neagră [shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520)]

*Pragiola 50 mg, 75 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520)]

*Pragiola 100 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală albă [shellac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu (E525), dioxid de titan (E171)]

*Pragiola 150 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520)].

*Pragiola 200 mg, 225 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Cerneală neagră [shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520)]

*Pragiola 300 mg*

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Cerneală albă [shellac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu (E525), dioxid de titan (E171)]

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.



## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Pragiola 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg capsule:*

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

*Pragiola 75 mg, 150 mg capsule:*

Cutii cu blistere (PVC-PVDC/Al), conținând 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 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**

13406/2020/01-08

13407/2020/01-08

13408/2020/01-09

13409/2020/01-08

13410/2020/01-09

13411/2020/01-08

13412/2020/01-08

13413/2020/01-08

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

Data primei autorizări: Mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024