

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Siranalen 75 mg capsule
Siranalen 150 mg capsule
Siranalen 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pregabalin 75 mg.
Fiecare capsulă conține pregabalin 150 mg.
Fiecare capsulă conține pregabalin 300 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.
Siranalen 300 mg capsule conține carmoizină (E122).

Siranalen 75 mg capsule
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 8,25 mg.
Siranalen 150 mg capsule
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 16,50 mg.
Siranalen 300 mg capsule
Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 33 mg și carmoizină (E122) 0,088.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Siranalen 75 mg capsule
Capsule gelatinoase cu cap albastru și corp alb, de mărime 4 (aproximativ 14,3 mm în lungime), ce conțin o pulbere de culoare aproape albă.

Siranalen 150 mg capsule
Capsule gelatinoase cu cap alb / corp alb, de mărime 2 (aproximativ 18 mm în lungime), ce conțin pulbere de culoare aproape albă.

Siranalen 300 mg capsule
Capsule gelatinoase cu cap maro / corp alb, de mărime 0 (aproximativ 21,4 mm în lungime), ce conțin pulbere de culoare aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere neuropată

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

Epilepsie

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

Tulburare anxioasă generalizată

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Durere neuropată

Tratamentul cu pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin trebuie inițiat cu doza de 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 pregabalin

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

Pacienți cu insuficiență renală

Pregabalin se elimină din circulația sistemică în primul rând prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat.

Deoarece clearance-ul pregabalinului 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_{cr}), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarei formule:

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

Pregabalin se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza zilnică de pregabalin 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 pregabalinului pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (Cl _{cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalin *		Schema de administrare
	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 ⁺

TID = divizată în trei prize

BID = divizată în două prize

* Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de schema de administrare, fiind exprimată în mg/doză.

** Aceste doze nu pot fi utilizate folosind concentrațiile de Siranalen. Sunt disponibile alte produse în concentrații mai mici de 75 mg.

+ Doza suplimentară se administrează ca doză unică.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pregabalinului 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 pregabalin, din cauza scăderii funcției renale (vezi pct.5.2).

Mod de administrare

Siranalen poate fi administrat cu sau fără alimente.

Siranalen 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 cu diabet zaharat, care au prezentat creștere ponderală în timpul tratamentului cu pregabalin, pot necesita ajustarea dozelor 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 respiratorii superioare, tratamentul cu pregabalin trebuie întrerupt imediat.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu tratamentul cu pregabalîn, 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, pregabalîn trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

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

Tratamentul cu pregabalîn 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 la medicament.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat pregabalîn, 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 pregabalîn, 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 pierdere a vederii, încețoșare a vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalîn poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

Insuficiență renală

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

Insuficiență cardiacă congestivă

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

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 pregabalîn pentru tratamentul acestei patologii.

Deprimare respiratorie

Au existat raportări de deprimare respiratorie severă în legătură cu utilizarea pregabalînului. 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 severă. Pot fi necesare ajustări ale dozei al 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 pregabalin în experiența 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 pregabalin.

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 trebuie să fie luat în considerare un tratament adecvat. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu pregabalin 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 pregabalin a fost administrat 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 pregabalin și opioidele sunt utilizate concomitent.

Utilizare concomitentă cu opioide

Se recomandă prudență în cazul prescrierii pregabalin concomitent cu opioide, din cauza riscului de deprimare a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control efectuat la utilizatori de opioide, pacienții tratați cu pregabalin 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 pregabalin (≤ 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 pregabalin (> 300 mg, RRa 2,51 [ÎI 95 %, 1,24-5,06]).

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Pregabalin 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 pregabalin, iar pregabalin trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți. Înainte de a prescrie pregabalin, trebuie evaluat cu atenție riscul pacientului de administrare incorectă, abuz sau dependență. Pacienții tratați cu pregabalin trebuie monitorizați pentru simptome de administrare incorectă, abuz sau dependență de pregabalin, precum apariția toleranței, creșterea dozelor și comportament de căutare de droguri.

Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalin, au fost observate simptome de întrerupere. Au fost raportate următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, ideație suicidară, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli. Apariția simptomelor de întrerupere după întreruperea administrării pregabalinului poate indica dependență de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre aceasta la începutul tratamentului. Dacă administrarea de pregabalin 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 pregabalinului sau la scurt timp după întreruperea administrării pregabalinului, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal. În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalin, datele sugerează că

incidența și severitatea simptomelor de întrerupere pot fi dependente de doză.

Encefalopatie

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Utilizarea Siranalen în primul trimestru de sarcină poate provoca fătului malformații congenitale majore. Pregabalin nu trebuie utilizat 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).

Intoleranță la lactoză

Siranalen conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Siranalen 300 mg capsule conține carmoizină (E122) care poate provoca reacții alergice.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece pregabalin se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, prezintă o metabolizare neglijabilă la om (<2% din doza regăsită în urină sub formă de metaboliți), metabolizarea medicamentului nu este inhibată *in vitro*, precum și din cauza faptului că nu se leagă de proteinele plasmatiche, 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 pregabalin și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxycodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că antidiabeticele orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ului pregabalinului.

Contraceptive orale noretisteronă și/sau etinilestradiol

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

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Pregabalin 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 pregabalin concomitent cu opioide și/sau alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central (SNC). Pregabalin pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere determinate de oxycodonă.

Interacțiuni la pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacodinamice specifice. Studiile 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 pregabalin traversează placenta la șobolan (vezi pct. 5.2). Pregabalin poate traversa placenta 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 pregabalin în primul trimestru, au demonstrat o răspândire mai ridicată a malformațiilor congenitale majore (MCM) în grupa copiilor (vii sau născuți morți) expuși la pregabalin, față de grupa copiilor fără expunere (5,9% față de 4,1%).

Riscul de MCM în rândul grupei copiilor cu expunere la pregabalin 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 lamotrigină (1,29 (1,01 – 1,65)) sau la duloxetină (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.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele pregabalinului asupra fertilității la femeii.

Într-un studiu clinic de evaluare a efectului pregabalinului asupra motilității spermatozoizilor, subiecții sănătoși de sex masculin au fost expuși la pregabalin în doză de 600 mg/zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate efectuat la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra reproducerii. Studiile de fertilitate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra reproducerii 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

Pregabalin poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pregabalin 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 studiu clinic în care au fost incluși peste 8900 de pacienți cu expunere la pregabalin, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb placebo controlate, 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 pregabalin și de 5% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalin au fost amețeala și somnolența.

În tabelul de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât cea observată în grupu cu administrare de 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 (care 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 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.

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Reacție adversă la medicament</i>
<i>Infecții și infestări</i>	
Frecvente	Rinofaringită
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente	Neutropenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	<i>Hipersensibilitate</i>
Rare	<i>Angioedem, reacții alergice</i>
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Frecvente	Apetit alimentar crescut
Mai puțin frecvente	Anorexie, hipoglicemie
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie,
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, ideai suidară
Cu frecvență	<i>Dependență de medicament</i>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	Amețea, 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, amețea 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, parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism</i>
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie
Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări de vedere, tumefiere oculară, afectare a câmpului vizual, reducere a acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară
Rare	<i>Pierdere a vederii, keratită, oscilopsie, alterare profundă a percepției vizuale, midriază, strabism, percepție de imagini strălucitoare</i>
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungire a intervalului QT, tahicardie sinusală, aritmie sinusală</i>
<i>Tulburări vasculare</i>	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, congestie facială, extremități reci
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, uscăciune nazală
Rare	<i>Edem pulmonar, contracție la nivelul gâtului</i>
Cu frecvență	Deprimare respiratorie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Vărsături, <i>greață</i> , constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	<i>Ascită, pancreatită, tumefiere a limbii, disfagie</i>
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice*
Rare	Icter
Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită
<i>Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>

Rare	<i>Necroliză epidermică toxică, Sindrom Stevens-Johnson, transpirații reci</i>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	Crampe musculare, artralгии, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialgii, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară
Rare	Rabdomioliză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, mastodinie
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărirea în volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Edeme periferice, edeme, mers anormal, căzături, senzație de ebrietate, stare de rău, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Edem generalizat, <i>edem facial</i> , constricție toracică, durere, pirexie, sete, frisoane, astenie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinfosfokinazei sanguine, creșterea 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).

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalin, s-au observat simptome de întrerupere. S-au raportat următoarele simptome: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, ideeație suicidară, 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 pregabalin, 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 pregabalinului observat în cinci studii efectuate la pacienți copii și adolescenți 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 cu durata de 14 zile privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta de la 1 lună până la sub 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 pregabalin au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creștere a poftei de mâncare, creștere în greutate și rinofaringită. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durata de 14 zile la tratamentul cu pregabalin 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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, cele mai frecvent raportate reacții adverse observate în cazul supradozajului cu pregabalin au inclus somnolență, stare confuzională, agitație și stare de neliniște. De asemenea, au fost raportate și convulsii.

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Tratamentul supradozajului cu pregabalin 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: Gabapentinoizi, codul ATC: N02BF02.

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

Durerea neuropată

În studii, eficacitatea pregabalinelui s-a demonstrat în cazul 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 mai mare de 13 săptămâni, cu o schemă de administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu o schemă de 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 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 pregabalin și la 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 pregabalin și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Pentru pacienții care au dezvoltat somnolență, frecvența răspunsului a fost de 48% pentru pregabalin și de 16% pentru placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu

pregabalin și la 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, fie cu administrarea dozei de două ori pe zi (BID), fie cu cu administrarea dozei de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitate pentru schemele de administrare BID și TID au fost similare. Reducerea frecvenței convulsiilor s-a observat încă din prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pregabalinului ca tratament adăugat pentru indicația de epilepsie la pacienții copii cu vârsta sub 12 ani și adolescenți nu au fost stabilite. Evenimentele adverse observate în cadrul unui studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, care a înrolat pacienți cu vârsta 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 sub 4 ani, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pregabalinului ca terapie adăugată pentru tratamentul convulsiilor cu debut parțial și două studii cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, efectuate la 54, respectiv la 431 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârsta 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 pregabalin 2,5 mg/kg și zi (maxim 150 mg/zi), pregabalin 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% în grupul de pacienți tratați cu pregabalin 10 mg/kg și zi (p=0,0068, comparativ cu placebo), 29,1% în grupul de pacienți tratați cu pregabalin 2,5 mg/kg și zi (p=0,2600, comparativ cu placebo) și 22,6% în grupul pacienților cărora li 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 sub 4 ani) la care a fost administrat pregabalin 7 mg/kg/zi, pregabalin 14 mg/kg/zi sau placebo. Incidențele medii ale convulsiilor la momentul inițial și la vizita finală au fost de 4,7 și 3,8 în grupul la care s-a administrat pregabalin 7 mg/kg/zi, 5,4 și 1,4 în grupul la care s-a administrat pregabalin 14 mg/kg/zi și, respectiv, 2,9 și 2,3 în grupul la care s-a administrat placebo. Administrarea dozei de pregabalin 14 mg/kg/zi a redus semnificativ frecvența transformată logaritmic a convulsiilor cu debut parțial, față de placebo (p=0,0223); administrarea dozei de pregabalin 7 mg/kg/zi 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 pregabalin 5 mg/kg/zi (maximum 300 mg/zi), pregabalin 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 pregabalin 5 mg/kg/zi, pregabalin 10 mg/kg/zi și respectiv placebo.

Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

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

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalin a fost investigat în 6 studii clinice controlate, cu durata de 4-6 săptămâni, un studiu la

vârșnici cu durată de 8 săptămâni și un studiu pentru prevenirea recăderii pe termen lung, cu o fază în dublu-orb cu durată 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 durată de 4-8 săptămâni) la 52% dintre pacienții tratați cu pregabalin și 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 cărora li s-a administrat pregabalin, decât la 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% dintre pacienții cărora li s-a administrat pregabalin și la 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările de câmp vizual au fost detectate la 12,4% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 11,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacinetice

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

Absorbție

Pregabalin 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 pregabalinului 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 pregabalinului 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 pregabalinului odată cu alimentele nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra gradului de absorbție a pregabalinului.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

La pacienții cu afectare a funcției renale sau care efectuează ședințe de hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica pregabalinului este liniară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată.

Variabilitatea farmacocinetică inter-individuală pentru pregabalina este mică (<20%). Farmacocinetica în cazul administrării de doze repetate este predictibilă din datele pentru doza unică. De aceea, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de pregabalina.

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 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 are 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), cu scheme terapeutice de 2,5 mg/kg și zi, 5 mg/kg și zi, 10 mg/kg și zi și 15 mg/kg și zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

În general, după administrarea orală, în condiții de repaus alimentar, a pregabalinei, la pacienții copii și adolescenți, 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, pe baza unui clearance crescut, ajustat cu greutatea corporală, de 43% pentru acești pacienți, în comparație cu pacienții cu o greutate ≥ 30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost, în medie, de 3-4 ore la pacienții copii cu vârsta de până la 6 ani și de 4-6 ore la cei cu vârsta de 7 ani și peste.

Analiza farmacocinetică populațională a arătat faptul că clearance-ul creatininei a fost o covariabilă semnificativă a clearance-ului oral al pregabalinei, greutatea corporală a fost 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 sub 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Vârșnici

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 pregabalina poate fi necesară la pacienți cu funcție renală compromisă din cauza vârștei (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Mame care alăptează

Farmacocinetica dozei de pregabalina 150 mg 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 nicio influență asupra farmacocineticii pregabalinei.

Pregabalina a fost excretată 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 pregabalina în doză de 300 mg/zi sau doza 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, exprimată în mg/kg greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică la animale, pregabalin a fost bine tolerat 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 pregabalin, de ≥ 5 ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalin nu este teratogen 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, pregabalin 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 de 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 pregabalin nu este genotoxic.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalin, 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 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 pregabalin 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 de semne clinice la nivel de SNC, de hiperactivitate și bruxism și câteva modificări în procesul de creștere (întreruperea tranzitorie a creșterii în greutate). Efecte asupra ciclului de împerechere s-au observat la expuneri de 5 ori mai mari față de 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:

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Talc

Corpul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)
Gelatină
Laurilsulfat de sodiu
Apă purificată

Capul capsulei:

Siranalen 75 mg
Dioxid de titan (E 171)

Gelatină
Albastru brevetat V (E131)
Laurilsulfat de sodiu
Apă purificată

Siranalen 150 mg:
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină
Laurilsulfat de sodiu
Apă purificată

Siranalen 300 mg:
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină
Eritrozină (E127)
Carmoizină (E 122)
Albastru briliant FCF (E 133)
Laurilsulfat de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele de Siranalen sunt disponibile în cutii cu blistere din PVC/Al sau din PVC-PVDC/Al conținând 14, 21, 30, 56, 84, 100 și 112 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să 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

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol,
Cipru

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13580/2020/01-14
13581/2020/01-14
13582/2020/01-14

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Octombrie 2016
Reînnoirea autorizației – Decembrie 2020

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024