

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bulgaplin, 25 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 50 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 75 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 100 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 150 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 225 mg, kapsułki, twarde
Bulgaplin, 300 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki 25 mg: Każda kapsułka zawiera 25 mg pregabaliny.
Kapsułki 50 mg: Każda kapsułka zawiera 50 mg pregabaliny.
Kapsułki 75 mg: Każda kapsułka zawiera 75 mg pregabaliny.
Kapsułki 100 mg: Każda kapsułka zawiera 100 mg pregabaliny.
Kapsułki 150 mg: Każda kapsułka zawiera 150 mg pregabaliny.
Kapsułki 225 mg: Każda kapsułka zawiera 225 mg pregabaliny.
Kapsułki 300 mg: Każda kapsułka zawiera 300 mg pregabaliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Kapsułka 25 mg: Białe wieczko i biały korpus, o długości 14 mm, z czarnym nadrukiem „25” na korpusie.
Kapsułka 50 mg: Białe wieczko i biały korpus, o długości 16 mm, z czarnym nadrukiem „50” na korpusie.
Kapsułka 75 mg: Pomarańczowe wieczko i biały korpus, o długości 16 mm, z czarnym nadrukiem „75” na korpusie.
Kapsułka 100 mg: Pomarańczowe wieczko i pomarańczowy korpus, o długości 18 mm, z czarnym nadrukiem „100” na korpusie.
Kapsułka 150 mg: Białe wieczko i biały korpus, o długości 19 mm, z czarnym nadrukiem „150” na korpusie.
Kapsułka 225 mg: Czerwone wieczko i biały korpus, o długości 24 mm, z czarnym nadrukiem „225” na korpusie.
Kapsułka 300 mg: Pomarańczowe wieczko i biały korpus, o długości 23 mm, z czarnym nadrukiem „300” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bulgaplin jest wskazany w leczeniu

- bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych
- padaczki, w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione

- uogólnionych zaburzeń lękowych (ang. *Generalised Anxiety Disorder*, GAD) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Ból neuropatyczny

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie, w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.

Padaczka

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększyć po 1 tygodniu leczenia do 300 mg na dobę. Dawkę maksymalną 600 mg na dobę można osiągnąć po kolejnym tygodniu.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Należy regularnie oceniać konieczność dalszego leczenia.

Leczenie pregabalina można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz tolerancji, dawkę tę po 1 tygodniu leczenia można zwiększyć do 300 mg na dobę. Po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 450 mg na dobę. Po upływie jeszcze jednego tygodnia można wprowadzić dawkę maksymalną 600 mg na dobę.

Przerwanie leczenia pregabalina

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną w razie konieczności przerwania leczenia pregabalina należy dokonywać tego stopniowo przez okres co najmniej 1 tygodnia niezależnie od wskazania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenie czynności nerek

Pregabalina jest usuwana z krążenia ogólnego głównie przez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej.

Ze względu na fakt, że klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2), zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno być przeprowadzone indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny (CL_{cr}), jak pokazano w Tabeli 1, przy użyciu następującego wzoru:

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

Pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza w trakcie hemodializy (50% leku w ciągu 4 godzin). U pacjentów dializowanych, dobową dawkę pregabaliny należy dostosować do czynności nerek. Oprócz dawki dobowej, pacjent powinien otrzymywać dodatkową dawkę bezpośrednio po każdym czterogodzinnym zabiegu hemodializy (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (CL _{cr}) (mL/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny*		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥ 60	150	600	BID lub TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID lub TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	Raz na dobę lub BID
< 15	25	75	Raz na dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
	25	100	Dawka pojedyncza ⁺

TID = 3 razy na dobę BID = 2 razy na dobę

*Całkowitą dawkę dobową (mg/dobę) należy podzielić według schematu dawkowania

⁺Dawka uzupełniająca podawana jednorazowo

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Bulgaplin może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, w celu zapewnienia przyjmowania właściwej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z cukrzycą

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabalina, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu informowano o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego. Należy przerwać stosowanie pregabaliny natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

W związku z leczeniem pregabaliny rzadko notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), mogące zagrażać życiu lub powodować zgon. W momencie przepisywania leku należy pacjenta poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie pregabaliny i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne

Leczenie pregabaliny było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku) u osób w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Objawy związane z narządem wzroku

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

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu donoszono również o występowaniu działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, w tym o utracie wzroku, niewyraźnym widzeniu lub innych zmianach ostrości widzenia, z których wiele było przemijających. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia tych objawów lub ich zmniejszenia.

Niewydolność nerek

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale niekiedy to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.

Odstawienie jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych

Brak wystarczających danych dotyczących odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zastosowania monoterapii pregabaliny po opanowaniu napadów przy użyciu pregabaliny, wprowadzonej jako leczenie wspomagające.

Zastoinowa niewydolność serca

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów otrzymujących pregabalinę. Reakcje te obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas leczenia pregabaliny wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować u takich pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować wycofanie się objawów.

Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza senności. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. leków przeciwpadaczkowych), niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę w przypadku zapisywania pregabaliny pacjentom w tym stanie.

Depresja oddechowa

Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej związane ze stosowaniem pregabaliny. Pacjenci z zaburzeniem czynności układu oddechowego, chorobami układu oddechowego lub chorobami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, stosujący jednocześnie leki działające depresyjnie na OUN oraz w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Myśli i zachowania samobójcze

Informowano o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest znany. Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu, u pacjentów leczonych pregabaliną stwierdzano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8). W badaniu epidemiologicznym wykorzystującym metodykę opartą na samokontroli (ang. *self-controlled study design*) (porównującym okresy leczenia z okresami przerw w leczeniu u danej osoby) potwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka nowych zachowań samobójczych i śmierci w wyniku samobójstwa u pacjentów leczonych pregabaliną.

Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić zwrócenie się o pomoc medyczną w razie pojawienia się oznak myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią myśli i zachowania samobójcze, należy rozważyć przerwanie leczenia pregabaliną.

Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Po wprowadzeniu pregabaliny zgłaszano przypadki działań niepożądanych związanych z osłabieniem czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego (np. niedrożność jelita, porażenna niedrożność jelit, zaparcia), kiedy stosowano pregabalinę z produktami leczniczymi, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólowe. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i osób w podeszłym wieku).

Jednoczesne stosowanie z opioidami

Ze względu na ryzyko depresji ośrodkowego układu nerwowego zaleca się ostrożność przy przepisywaniu pregabaliny do stosowania jednocześnie z opioidami (patrz punkt 4.5).

W kliniczno-kontrolnym badaniu z udziałem pacjentów stosujących opioidy, u pacjentów, którzy jednocześnie z opioidem przyjmowali pregabalinę, występowało większe ryzyko zgonu związanego ze stosowaniem opioidu w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie opioid (skorygowany iloraz szans 1,68 [95% CI 1,19 - 2,36]). To zwiększone ryzyko zaobserwowano przy małych dawkach pregabaliny (≤ 300 mg, skorygowany iloraz szans 1,52 [95% CI 1,04 - 2,22]) wraz z tendencją do większego ryzyka przy dużych dawkach pregabaliny (> 300 mg, skorygowany iloraz szans 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie oraz uzależnienie od leku

Stosowanie pregabaliny może powodować uzależnienie od leku, mogące wystąpić przy dawkach terapeutycznych. Zgłaszano przypadki nadużywania oraz niewłaściwego stosowania. Pacjenci, którzy w przeszłości nadużywali substancji psychoaktywnych, mogą być bardziej narażeni na niewłaściwe stosowanie, nadużywanie lub uzależnienie od pregabaliny i u takich pacjentów ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności. Przed przepisaniem pregabaliny pacjentowi należy dokładnie ocenić u niego ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Pacjentów leczonych pregabaliną należy monitorować pod kątem oznak i objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od pregabaliny, takich jak rozwój tolerancji na lek, zwiększanie dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środka uzależniającego.

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia pregabalina obserwowano objawy odstawienia. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, ból głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, drgawki, nadmierna potliwość i zawroty głowy. Wystąpienie objawów odstawienia po zaprzestaniu leczenia pregabalina może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. W razie konieczności zaprzestania leczenia pregabalina zaleca się stopniowe jej odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania pregabaliny lub krótko po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić drgawki, w tym stan padaczkowy i napady padaczkowe typu *grand mal*.

Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabalina wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki.

Encefalopatia

Zgłaszano przypadki encefalopatii, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Stosowanie produktu leczniczego Bulgaplin w pierwszym trymestrze ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Pregabaliny nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści z leczenia dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pregabalina jest wydalana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w moczu, tak więc jej metabolizm u ludzi nie ma istotnego znaczenia (< 2% dawki jest usuwane w moczu w postaci metabolitów), *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków, nie wiąże się z białkami osocza i jest mało prawdopodobne, że wywołuje lub podlega interakcjom farmakokinetycznym.

Badania *in vivo* i analiza farmakokinetyczna populacji

Odpowiednio, w badaniach *in vivo* nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy pregabalina a fenytoina, karbamazepina, kwasem walproinowym, lamotrygina, gabapentyna, lorazepamem, oksykodonem lub etanolem. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że doustne leki przeciwcukrzycowe, diuretyki, insulina, fenobarbital, tiagabina i topiramata nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens pregabaliny.

Doustne leki antykoncepcyjne, noretysteron i (lub) etynyloestradiol

Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających noretysteron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę żadnej z tych substancji czynnych w stanie stacjonarnym.

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy

Pregabalina może nasilać działanie etanolu i lorazepamu.

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej, śpiączki i zgonu u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalina oraz opioidy i (lub) inne produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Interakcje u osób w podeszłym wieku

Nie prowadzono specyficznych badań dotyczących farmakodynamicznych interakcji u ochotników w podeszłym wieku. Interakcje z innymi lekami badano wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że u szczurów pregabalina przenika przez łożysko (patrz punkt 5.2). Pregabalina może przenikać przez łożysko u ludzi.

Ciężkie wady wrodzone

Dane z badania obserwacyjnego prowadzonego w krajach skandynawskich, obejmującego ponad 2700 ciąż narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze, wykazały częstsze występowanie ciężkich wad wrodzonych (ang. *Major Congenital Malformation*, MCM) w populacji dzieci (żywych lub martwo urodzonych) narażonych na pregabalinę niż w populacji dzieci, które nie były na nią narażone (5,9% w porównaniu z 4,1%).

Ryzyko MCM w populacji dzieci narażonych na pregabalinę w pierwszym trymestrze ciąży było nieco wyższe niż w populacji nienarażonej [skorygowany współczynnik zapadalności i 95% przedział ufności: 1,14 (0,96–1,35)] oraz w populacjach narażonych na lamotryginę [1,29 (1,01-1,65)] lub duloksetynę [1,39 (1,07–1,82)].

Analizy poszczególnych wad rozwojowych wykazały większe ryzyko wad rozwojowych układu nerwowego i oka, rozszczepów ustno-twarzowych oraz wad rozwojowych dróg moczowych i narządów płciowych, choć liczbowo wartości te były niewielkie, a szacunki nieprecyzyjne.

Produktu leczniczego Bulgaplin nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne (jeśli oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/niemowląt jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych z badań klinicznych na temat wpływu pregabaliny na płodność kobiet.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ pregabaliny na ruchliwość plemników, zdrowym mężczyznom podawano pregabalinę w dawce 600 mg/dobę. Po 3 miesiącach przyjmowania leku nie stwierdzono żadnego wpływu na ruchliwość plemników.

W badaniu wpływu na płodność u samic szczura wykazano niekorzystny wpływ na rozród. Badania wpływu na płodność u samców szczura wykazały niekorzystny wpływ na rozród i rozwój. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bulgaplin może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Bulgaplin może wywoływać zawroty głowy i senność, i z tego powodu może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjentom zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali urządzeń mechanicznych ani nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy

produkt leczniczy wpływa u nich na zdolność wykonywania tychże czynności.

4.8 Działania niepożądane

Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów przyjmujących lek, ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

W Tabeli 2 poniżej, przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością większą niż w grupie placebo i u więcej niż jednego pacjenta, według klasy i częstości ich występowania [bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych.

W leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN, zwłaszcza senności (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli pismem pochyłym przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z danych zebranych po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu.

Tabela 2. Działania niepożądane pregabaliny

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	<i>Nadwrażliwość</i>
	Rzadko	<i>Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie apetytu
	Niezbyt często	Anoreksja, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido
	Niezbyt często	Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, podwyższony nastrój, <i>agresja</i> , zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia
	Rzadko	Odhamowanie, zachowania samobójcze, myśli samobójcze
	Nieznana	<i>Uzależnienie od leku</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, senność, bóle głowy
	Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia,

		zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg
	Niezbyt często	Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, <i>utrata przytomności</i> , nadreaktywność psychoruchowa, dyskineza, położeńiowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, <i>zaburzenia psychiczne</i> , zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, przeczulica, uczucie pieczenia, brak smaku, <i>złe samopoczucie</i>
	Rzadko	<i>Drgawki</i> , zmieniony węch, hipokineza, dysgrafia, parkinsonizm
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, podwójne widzenie
	Niezbyt często	Utrata obwodowej części pola widzenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, wrażenie błysków, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, podrażnienie oka
	Rzadko	<i>Utrata wzroku, zapalenie rogówki</i> , wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbyt często	Przechulica słuchowa
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, bradykardia zatokowa, <i>zastoinowa niewydolność serca</i>
	Rzadko	<i>Wydłużenie odstępu QT</i> , tachykardia zatokowa, arytmia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, nagłe uderzenia gorąca, zaczerwienienie, marznięcie odsiebnych części ciała
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, uczucie zatkanego nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, chrapanie, suchość śluzówki nosa
	Rzadko	<i>Obrzęk płuc</i> , uczucie ucisku w gardle
	Nieznana	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty, <i>nudności</i> , zaparcia, <i>biegunka</i> , wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust
	Rzadko	Wodobrzusze, zapalenie trzustki, <i>obrzęk języka</i> , zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
	Rzadko	Żółtaczk
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka grudkowa, pokrzywka, nadmierne pocenie się, <i>świąd</i>
	Rzadko	<i>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</i> , zespół Stevensa-Johnsona, zimne poty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi
	Niezbyt często	Obrzęk stawów, bóle mięśni, drganie mięśniowe, bóle szyi, sztywność mięśni
	Rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, dyzuria
	Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, <i>retencja moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności seksualnych, opóźnienie ejakulacji, bolesne miesiączkowanie, ból piersi
	Rzadko	Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, powiększenie piersi, <i>ginekomastia</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie
	Niezbyt często	Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, <i>obrzęk twarzy</i> , ucisk w klatce piersiowej, ból, gorączka, pragnienie, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała
	Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi

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

Obserwowano objawy odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabalina. Zgłaszano następujące objawy: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, myśli samobójcze, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy. Objawy te mogą wskazywać na uzależnienie od leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia tych stanów. Dane dotyczące przerwania długotrwałego leczenia pregabalina wskazują, że częstość występowania i nasilenie objawów odstawienia mogą zależeć od dawki (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania pregabaliny obserwowany w pięciu badaniach pediatrycznych z udziałem pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi lub bez wtórnego uogólnienia (12-tygodniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 4 do 16 lat, n=295; 14-dniowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, n = 175; badanie farmakokinetyki i tolerancji, n = 65; i dwie trwające rok kontynuacje badań, prowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, n = 54 i n = 431) był podobny do występującego w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką. W 12-tygodniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: senność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w 14-dniowym badaniu u pacjentów leczonych pregabalina były senność, zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu pregabaliny do obrotu do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących po przedawkowaniu pregabaliny należały: senność, splątanie, pobudzenie i niepokój. Zgłaszano także napady padaczkowe.

Rzadko zgłaszano przypadki śpiączki.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, gabapentynoidy

kod ATC: N02BF02

Substancja czynna pregabalina to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)[kwas(S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy].

Mechanizm działania

Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha_2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ból neuropatyczny

W badaniach wykazano skuteczność leku w neuropatii cukrzycowej, neuralgii po przebytych pólpaści i urazie rdzenia kręgowego. Nie przeprowadzono badań na innych modelach bólu neuropatycznego.

Pregabalina była oceniana w 10 kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 13 tygodni z zastosowaniem dawkowania dwa razy na dobę (BID) i do 8 tygodni z zastosowaniem dawkowania trzy razy na dobę (TID). Ogólnie profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni w bólu neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia i utrzymywało się przez cały okres badania.

W kontrolowanych badaniach klinicznych w obwodowym bólu neuropatycznym 35% pacjentów leczonych pregabalina i 18% pacjentów przyjmujących placebo wyraziło poprawę o 50% w wynikach skali bólu. Wśród pacjentów nieodczuwających senności poprawę taką obserwowano

u 33% pacjentów przyjmujących pregabalinę i 18% pacjentów przyjmujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, poprawę obserwowano u 48% pacjentów leczonych pregabalina i u 16% przyjmujących placebo.

W kontrolowanym badaniu klinicznym w ośrodkowym bólu neuropatycznym u 22% pacjentów leczonych pregabalina i u 7% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono poprawę w punktowej ocenie nasilenia bólu o 50%.

Padaczka

Terapia skojarzona

Pregabalina była oceniana w 3 kontrolowanych badaniach klinicznych, trwających 12 tygodni, w których podawano lek według schematów dawkowania BID lub TID. Ogólnie, profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów dawkowania BID i TID były podobne.

Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych obserwowano przed końcem pierwszego tygodnia leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w terapii skojarzonej w leczeniu padaczki u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży. Działania niepożądane obserwowane w badaniu farmakokinetyki i tolerancji, obejmującym pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi w wieku od 3 miesięcy do 16 lat ($n = 65$) były podobne do występujących u dorosłych. Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 295 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 16 lat oraz 14-dniowego badania kontrolowanego placebo z udziałem 175 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat prowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz dwóch trwających 1 rok otwartych badań oceniających bezpieczeństwo z udziałem, odpowiednio, 54-osobowej i 431-osobowej grupy dzieci i młodzieży z padaczką, w wieku od 3 miesięcy do 16 lat, wykazały częstsze występowanie działań niepożądanych, takich jak gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych, niż w badaniach u dorosłych pacjentów z padaczką (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

W trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, pacjenci pediatryczni (w wieku od 4 do 16 lat) zostali przypisani do jednej z trzech grup: grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 150 mg/dobę), grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 10 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) lub do grupy placebo. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie liczby napadów częściowych w porównaniu do wartości wyjściowych, wyniósł 40,6% w grupie pacjentów leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę ($p = 0,0068$ versus placebo), 29,1% w grupie pacjentów leczonych pregabalina w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę ($p = 0,2600$ versus placebo) oraz 22,6% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

W 14-dniowym badaniu kontrolowanym placebo pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) przypisano do grupy otrzymującej pregabalinę w dawce 7 mg/kg mc./dobę, 14 mg/kg mc./dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Mediana całodobowej częstości napadów przed rozpoczęciem leczenia i podczas wizyty końcowej wyniosła, odpowiednio, 4,7 i 3,8 w grupie pacjentów otrzymujących pregabalina w dawce 7 mg/kg mc./dobę, 5,4 i 1,4 w grupie otrzymującej pregabalina w dawce 14 mg/kg mc./dobę, oraz 2,9 i 2,3 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie pregabaliny w dawce 14 mg/kg mc./dobę znacząco zmniejszało przekształconą logarytmicznie częstość napadów częściowych w porównaniu z częstością ich występowania w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0223$); w grupie otrzymującej pregabalina w dawce 7 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono poprawy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *Primary Generalized Tonic-Clonic*, PGTC),

219 badanych (w wieku od 5 do 65 lat, w tym 66 w wieku od 5 do 16 lat) przypisano do grupy leczonych jako terapią wspomagającą pregabalina w dawce 5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 300 mg/dobę), leczonych pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 600 mg/dobę) albo do grupy otrzymującej placebo jako terapię wspomagającą. Odsetek pacjentów, u których częstość napadów PGTC zmniejszyła się o co najmniej 50%, wynosił w grupie leczonej pregabalina w dawce 5 mg/kg mc./dobę, pregabalina w dawce 10 mg/kg mc./dobę oraz w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio, 41,3%, 38,9% i 41,7%.

Monoterapia (pacjenci nowo zdiagnozowani)

Pregabalina była oceniana w 1 kontrolowanym badaniu klinicznym, trwającym 56 tygodni, w którym produkt leczniczy podawano według schematu dawkowania BID. Nie wykazano równoważności pregabaliny względem lamotryginy w odniesieniu do punktu końcowego zdefiniowanego jako 6-miesięczny okres wolny od napadów drgawek. Pregabalina i lamotrygina były podobnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Pregabalina była oceniana w 6 kontrolowanych badaniach trwających 4–6 tygodni, w 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, a także w długookresowym, dotyczącym zapobiegania nawrotom objawów zaburzenia badaniu z 6-miesięczną fazą prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby.

Zmniejszenie nasilenia objawów GAD określane za pomocą skali oceny lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) zaobserwowano w pierwszym tygodniu leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych (trwających 4–8 tygodni) poprawa o co najmniej 50% całkowitej punktacji w skali HAM-A od momentu rozpoczęcia badania do chwili osiągnięcia punktu końcowego obserwowana była u 52% pacjentów leczonych pregabalina i u 38% pacjentów otrzymujących placebo.

W kontrolowanych badaniach niewyraźne widzenie stwierdzono u większego odsetka pacjentów leczonych pregabalina niż u pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten ustąpił w większości przypadków w miarę kontynuacji leczenia. W kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 3600 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne (obejmujące badania ostrości widzenia, formalne badania pola widzenia i badania dna oka po rozszerzeniu źrenicy). W tej grupie stwierdzono zmniejszenie ostrości widzenia u 6,5% pacjentów leczonych pregabalina i u 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany pola widzenia wykryto u 12,4% pacjentów leczonych pregabalina i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zmiany w badaniach dna oka stwierdzono u 1,7% pacjentów leczonych pregabalina i u 2,1% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka pregabaliny w stanie stacjonarnym jest podobna u zdrowych ochotników, pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe oraz pacjentów z bólem przewlekłym.

Wchłanianie

Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi $\geq 90\%$ i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 24 do 48 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona, jeśli lek podawany jest wraz z pokarmem, co powoduje zmniejszenie $C_{\max}$ o około 25-30% i opóźnienie $t_{\max}$ o około 2,5 godziny. Jakkolwiek, podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania pregabaliny.

Dystrybucja

W badaniach przedklinicznych pregabalina przenikała przez barierę krew-mózg u myszy, szczurów

i małp. Pregabalina przenika przez łożysko u szczurów i jest obecna w mleku karmiących szczurów. U ludzi pozorna objętość dystrybucji pregabaliny po podaniu doustnym wynosi około 0,56 L/kg. Pregabalina nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Po podaniu dawki pregabaliny znaczonej radioaktywnie, około 98% radioaktywności wykrywano w moczu w postaci niezmienionej pregabaliny. N-metylowa pochodna pregabaliny, główny metabolit obecny w moczu, stanowiła 0,9% dawki. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano przechodzenia form racemicznych pregabaliny z S-enancjomeru do R-enancjomeru.

Eliminacja

Pregabalina jest wydalana z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji pregabaliny wynosi 6,3 godziny. Klirensy: osoczowy i nerkowy pregabaliny są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2 Zaburzenie czynności nerek).

Wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Liniowość lub nieliniowość

W zalecanym zakresie dawek dobowych farmakokinetyka pregabaliny jest liniowa. Międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce leku są małe (< 20%). Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych jest przewidywalna i można ją określić na podstawie danych uzyskanych po podaniu dawki jednorazowej. Dlatego nie ma potrzeby rutynowego monitorowania stężenia pregabaliny w osoczu.

Płeć

Badania kliniczne wskazują, że płeć nie wpływa w sposób istotny klinicznie na stężenia pregabaliny w osoczu.

Zaburzenie czynności nerek

Klirens pregabaliny jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dodatkowo, pregabalina jest skutecznie usuwana z osocza podczas zabiegu hemodializy (po 4 godzinnym zabiegu hemodializy stężenie pregabaliny w osoczu zostaje zmniejszone o około 50%). Ze względu na to, że główną drogą eliminacji leku jest eliminacja przez nerki, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki, po zabiegu hemodializy zaś należy podać dawkę dodatkową (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że pregabalina nie ulega istotnemu metabolizmowi i jest wydalana głównie w postaci niezmienionej w moczu, zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie zmieniać stężenia pregabaliny w osoczu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę pregabaliny stosowanej w dawkach 2,5, 5, 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w badaniu farmakokinetyki i tolerancji.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabaliny w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki.

Wartości C_{max} i AUC dla pregabaliny wzrastały liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż

u pacjentów, których masa ciała wynosiła ≥ 30 kg.

Czas półtrwania pregabaliny w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat i od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych.

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabaliny po podaniu doustnym, masa ciała była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Nie ustalono farmakokinetyki pregabaliny u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Klirens pregabaliny zmniejsza się wraz z wiekiem. Zmniejszenie klirensu pregabaliny jest zgodne ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, co jest typowe dla osób starszych. Może być zatem wymagane zmniejszenie dawki pregabaliny u pacjentów, u których doszło do związanego z wiekiem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 Tabela 1).

Kobiety karmiące piersią

Farmakokinetykę pregabaliny w dawce 150 mg podawanej co 12 godzin (300 mg na dobę) zbadano u 10 kobiet w okresie laktacji, będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Laktacja miała niewielki (lub żaden) wpływ na farmakokinetykę pregabaliny. Pregabalina przenikała do mleka matki, a jej średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 76% stężenia w osoczu matki. Szacunkowa dawka przyjmowana przez dziecko z mlekiem matki (zakładając średnie dzienne spożycie mleka 150 mL/kg mc./dobę) w przypadku kobiet przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/dobę wynosiłaby 0,31 mg/kg mc./dobę, a przy maksymalnej dawce 600 mg/dobę - 0,62 mg/kg mc./dobę. Te szacunkowe dawki stanowią około 7% łącznej dawki dobowej przyjętej przez matkę, w przeliczeniu na mg/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych farmakologicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach pregabalina była dobrze tolerowana w zakresie dawek stosowanych klinicznie. W badaniach toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonych u szczurów i małp obserwowano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w postaci zmniejszenia aktywności, nadmiernej aktywności i ataksji. Po długotrwałej ekspozycji na pregabalinę w dawkach 5-krotnie lub więcej przekraczających średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnych dawek klinicznych, u starszych szczurów albinotycznych często obserwowano zwiększoną częstość występowania zaniku siatkówki.

Pregabalina nie wykazywała działania teratogennego u myszy, szczurów lub królików. Toksyczność względem płodów u szczurów i królików obserwowano jedynie po zastosowaniu dawek istotnie większych od tych stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności prenatalnej i pourodzeniowej pregabalina wywoływała zaburzenia rozwojowe u młodych szczurów przy ekspozycji > 2 razy większej od maksymalnej, zalecanej ekspozycji u człowieka.

Niekorzystny wpływ na płodność samców i samic szczura stwierdzano wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą. Niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze i parametry nasienia był przemijający, i objawiał się wyłącznie po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję leczniczą lub był związany z samoistnymi procesami zwyrodnieniowymi w męskich narządach rozrodczych u szczurów. W związku z tym opisane działania uznano za bez znaczenia klinicznego bądź mające minimalne znaczenie kliniczne.

W serii testów przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo*, pregabalina nie wykazywała działania genotoksycznego.

U szczurów i myszy przeprowadzono dwuletnie badania dotyczące działania rakotwórczego pregabaliny. Nie obserwowano występowania guzów u szczurów przy ekspozycji 24-krotnie przekraczającej średnią ekspozycję u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 600 mg. U myszy nie obserwowano zwiększenia częstości występowania guzów przy ekspozycji porównywalnej do średniej ekspozycji u ludzi, zaś przy większych ekspozycjach obserwowano zwiększenie częstości występowania naczyniakomięsaka krwionośnego (*haemangiosarcoma*). Spośród niegenotoksycznych mechanizmów powstawania guzów u myszy wywołanych przez pregabalinę wymienia się zmiany dotyczące płytek krwi i związaną z nimi proliferację komórek śródbłonna. W obserwacji krótkoterminowej i ograniczonej długoterminowej obserwacji klinicznej zmiany płytek krwi nie występowały u szczurów ani u ludzi. Nie ma dowodów, na podstawie których można by wnioskować o ryzyku u ludzi.

Rodzaje toksyczności nie różniły się jakościowo w grupie młodych szczurów i szczurów dorosłych, jakkolwiek młode szczury są bardziej wrażliwe na działanie leku. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano objawy kliniczne dotyczące OUN - nadreaktywność i bruksizm, a także zmiany we wzrastaniu (przejściowe zahamowanie tempa zwiększenia masy ciała). Wpływ na cykl rozrodczy obserwowano po dawkach 5-krotnie przekraczających ekspozycję u ludzi. U młodych szczurów 1-2 tygodnie po ekspozycji na dawkę ponad dwukrotnie przekraczającą ekspozycję u ludzi obserwowano osłabienie reakcji na dźwięk. Dziewięć tygodni po ekspozycji efekt ten nie był widoczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Mannitol (E 421)

Talk

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko kapsułki 75 mg, 100 mg, 225 mg i 300 mg)

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko kapsułki 225 mg).

Tusz

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

Amonu wodorotlenek 28% (E 527)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 98, 100 lub 112 kapsułek twardych.

Butelka z HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bulgaplin, 25 mg: 28238
Bulgaplin, 50 mg: 28239
Bulgaplin, 75 mg: 28240
Bulgaplin, 100 mg: 28241
Bulgaplin, 150 mg: 28242
Bulgaplin, 225 mg: 28243
Bulgaplin, 300 mg: 28244

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.03.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.11.2024