

1. IME ZDRAVILA

Lyrica 25 mg trde kapsule
Lyrica 50 mg trde kapsule
Lyrica 75 mg trde kapsule
Lyrica 100 mg trde kapsule
Lyrica 150 mg trde kapsule
Lyrica 200 mg trde kapsule
Lyrica 225 mg trde kapsule
Lyrica 300 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lyrica 25 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 25 mg pregabalina.

Lyrica 50 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 50 mg pregabalina.

Lyrica 75 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 75 mg pregabalina.

Lyrica 100 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg pregabalina.

Lyrica 150 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 150 mg pregabalina.

Lyrica 200 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 200 mg pregabalina.

Lyrica 225 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 225 mg pregabalina.

Lyrica 300 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 300 mg pregabalina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Lyrica 25 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 35 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 50 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 70 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 75 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 8,25 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 100 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 11 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 150 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 16,50 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 200 mg trde kapsule
Ena trda kapsula vsebuje tudi 22 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 225 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje tudi 24,75 mg laktoze monohidrata.

Lyrica 300 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje tudi 33 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule

Lyrica 25 mg trde kapsule

Bela kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 25".

Lyrica 50 mg trde kapsule

Bela kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 50". Telo je poleg tega označeno s črno črto.

Lyrica 75 mg trde kapsule

Bela in oranžna kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 75".

Lyrica 100 mg trde kapsule

Oranžna kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 100"

Lyrica 150 mg trde kapsule

Bela kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 150".

Lyrica 200 mg trde kapsule

Svetlo oranžna kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 200".

Lyrica 225 mg trde kapsule

Bela in svetlo oranžna kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 225".

Lyrica 300 mg trde kapsule

Bela in oranžna kapsula, ki ima na pokrovčku kapsule s črnim črnilom izpisano oznako "Pfizer", na telesu kapsule pa "PGN 300".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nevropatska bolečina

Zdravilo Lyrica je indicirano za zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine pri odraslih.

Epilepsija

Zdravilo Lyrica je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

Generalizirana anksiozna motnja

Zdravilo Lyrica je indicirano za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje (GAD - Generalised Anxiety Disorder) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg na dan, v dveh ali treh deljenih odmerkih.

Nevropatska bolečina

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne s 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče čez 3 do 7 dni odmerek zvečati na 300 mg na dan in – če je potrebno – čez nadaljnjih 7 dni na največji odmerek 600 mg na dan.

Epilepsija

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne s 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek čez 1 teden zvečati na 300 mg na dan. Po dodatnem tednu je mogoče doseči največji odmerek 600 mg na dan.

Generalizirana anksiozna motnja

Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih. Potrebo po zdravljenju je treba redno ponovno ocenjevati.

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom 150 mg na dan. Glede na bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po enem tednu poveča na 300 mg na dan. Še 1 teden zatem se lahko odmerek poveča na 450 mg na dan. Največji dovoljeni odmerek, ki se lahko doseže en teden pozneje, je 600 mg na dan.

Ukinitev pregabalina

Če je treba uporabo pregabalina prekiniti, ga je skladno s trenutno klinično prakso, ne glede na indikacijo, priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Okvara ledvic

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina (glejte poglavje 5.2), zato je treba pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina (OC_{kr}), kot prikazuje preglednica 1, po naslednji formuli:

$$OC_{kr} \text{ (ml/min)} = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}}{\text{kreatinin v serumu } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0.85 \text{ za bolnice})$$

Hemodializa učinkovito odstrani pregabalin iz plazme (50 % zdravila v 4 urah). Pri bolnikih na hemodializi je treba dnevni odmerek pregabalina prilagoditi delovanju ledvic. Poleg dnevnega odmerka morajo bolniki takoj po vsaki 4-urni hemodializi dobiti dodaten odmerek (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Prilagoditev odmerka pregabalina glede na delovanje ledvic

očistek kreatinina (OČ _{kr}) (ml/min)	celotni dnevni odmerek pregabalina*		odmerna shema
	začetni odmerek (mg/dan)	največji odmerek (mg/dan)	
≥ 60	150	600	2- ali 3-krat/dan
≥ 30 - < 60	75	300	2- ali 3-krat/dan
≥ 15 - < 30	25-50	150	1-krat/dan ali 2-krat/dan
< 15	25	75	1-krat/dan
dodaten odmerek po hemodializi (mg)			
	25	100	posamičen odmerek ⁺

3-krat/dan = tri deljene odmerke

2-krat/dan = dva deljena odmerka

* Celotni dnevni odmerek (mg/dan) je treba razdeliti, kot navaja odmerna shema, da dobimo mg/odmerek.

⁺ Dodaten odmerek je posamičen dopolnilni odmerek.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lyrica pri otrocih, starih do 12 let, in pri mladostnikih (12-17 let) nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Starejši

Pri starejših bolnikih je potrebno odmerek zmanjšati, če imajo okrnjeno delovanje ledvic (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Lyrica se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Lyrica je samo za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z diabetesom

Skladno s trenutno klinično prakso moramo bolnikom z diabetesom, ki pri zdravljenju s pregabalinom pridobijo na telesni masi, prilagoditi hipoglikemična zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. Če se pojavijo simptomi angioedema, npr. otekanje obraza, okrog ust ali v zgornjih dihalih, je treba uporabo pregabalina nemudoma prekiniti.

Omotica, somnolenca, izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti

Zdravljenje s pregabalinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko v starejši populaciji zveča pogostnost nezgodnih poškodb (padcev). V obdobju trženja so poročali tudi o izgubi zavesti, zmedenosti in poslabšanju mentalnih sposobnosti. Zato je bolnikom treba svetovati, naj bodo previdni, dokler ni znano, kako zdravilo učinkuje na njih.

Z vidom povezani učinki

V nadzorovanih preskušanjih je zamegljen vid navajal večji delež bolnikov, ki so dobivali pregabalin, kot bolnikov, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. V kliničnih študijah, ki so vključevale oftalmološke preglede, je bila incidenca zmanjšane ostrine vida in sprememb vidnega polja večja med bolniki, ki so dobivali pregabalin, kot med tistimi, ki so dobivali placebo, incidenca funduskopskih sprememb pa je bila večja pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte poglavje 5.1).

V obdobju trženja so poročali tudi o neželenih učinkih na vid; vključno z izgubo vida, zamegljenostjo vida ali drugimi spremembami ostrine vida, med katerimi so bile mnoge prehodnega značaja. Prenehanje uporabe pregabalina lahko povzroči izboljšanje ali izginotje teh simptomov.

Odpoved ledvic

Poročali so o primerih odpovedi ledvic; ob prekinitvi zdravljenja je bil ta neželeni učinek v nekaterih primerih reverzibilen.

Ukinitev sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil

Ni zadostnih podatkov za ukinitvev sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom, ko je pri dodatnem zdravljenju s pregabalinom dosežen nadzor nad napadi.

Odtegnitveni simptomi

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Opisani so naslednji pojavi: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, diareja, gripozni sindrom, živčnost, depresija, bolečine, krči, hiperhidroza in omotica; le-ti kažejo na fizično odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Med uporabo pregabalina ali kmalu po prekinitvi jemanja se lahko pojavijo krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči.

Kar zadeva prekinitvev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

Kongestivno srčno popuščanje

V obdobju trženja so poročali o primerih kongestivnega srčnega popuščanja pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali pregabalin. Takšne reakcije se večinoma pojavijo pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatsko indikacijo. Pregabalin je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje njegove uporabe lahko reakcijo odpravi.

Zdravljenje centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače

Pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače je bila zvečana incidenca neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom, in še posebno somnolence. To lahko pripišemo aditivnemu učinku drugih sočasno uporabljenih zdravil (npr. spazmolitična zdravila). To je treba upoštevati pri predpisovanju pregabalina za to indikacijo.

Respiratorna depresija

V povezavi z uporabo pregabalina so poročali o hudi respiratorni depresiji. Pri bolnikih, ki imajo zmanjšano respiratorno funkcijo, bolezen dihal ali živčevja, okvaro ledvic ali sočasno uporabljajo depresorje osrednjega živčevja, in pri starejših lahko obstaja večje tveganje za pojav tega hudega neželenega učinka. Pri teh bolnikih bo morda treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tega tveganja še ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi pregabalina.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja in vedenja.

Zmanjšano delovanje spodnjega gastrointestinalnega trakta

V obdobju trženja so ob sočasni uporabi pregabalina z zdravili, ki povzročajo zaprtost, kot npr. opioidni analgetiki, poročali o učinkih, povezanih z zmanjšanjem delovanja spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. črevesna zapora, paralitični ileus, zaprtje). Ob sočasni uporabi pregabalina in opioidov je potrebno razmisliti o ukrepih za preprečevanje zaprtja (predvsem pri ženskah in starejših bolnikih).

Sočasna uporaba z opiodi

Pri predpisovanju pregabalina sočasno z opiodi je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav depresije osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.5). V študiji s kontrolno skupino pri uporabnikih opiodov so pri bolnikih, ki so jemali pregabalin sočasno z opiodom, ugotovili povečano tveganje za smrt, povezano z uporabo opiodov, v primerjavi s samostojno uporabo opioda (prilagojeno razmerje obetov [aOR – adapted Odds Ratio] 1,68 [95 % IZ, 1,19 – 2,36]). Povečano tveganje so opazili pri nizkih odmerkih pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% IZ, 1,04 – 2,22]), opazili so tudi trend za povečano tveganje ob višjih odmerkih pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% IZ, 1,24 – 5,06]).

Nepravilna uporaba, potencial za zlorabo ali odvisnost

Poročali so o primerih nepravilne uporabe, zlorabe in odvisnosti. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe prepovedanih snovi je potrebna previdnost in jih je potrebno nadzirati glede možnih simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od pregabalina (poročali so o razvoju tolerance, povečevanju odmerka in povpraševanju po zdravlilu).

Encefalopatija

Poročali so o primerih encefalopatije, predvsem pri bolnikih z osnovnimi stanji, ki lahko izzovejo encefalopatijo.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Lyrica vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

Zdravilo Lyrica vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo. Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se pregabalin pretežno izloča nespremenjen v urinu in se pri človeku zanemarljivo presnavlja (< 2 % odmerka se pojavi v urinu v obliki presnovkov), ne zavira presnove zdravil *in vitro* in ni vezan na beljakovine v plazmi. Zato ni verjetno, da bi povzročal farmakokinetične interakcije ali da bi bil takšnim interakcijam podvržen.

Raziskave *in vivo* in analiza populacijske farmakokinetike

Skladno s tem v raziskavah *in vivo* niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med pregabalinom in fenitoinom, karbamazepinom, valprojsko kislino, lamotriginom, gabapentinom, lorazepamom, oksikodonom ali etanolom. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da peroralni antidiabetiki, diuretiki, insulin, fenobarbital, tiagabin in topiramam nimajo klinično pomembnih učinkov na očistek pregabalina.

Peroralni kontraceptivi, noretisteron in/ali etinilestradiol

Sočasna uporaba pregabalina s peroralnima kontraceptivoma noretisteronom in/ali etinilestradiolom ne vpliva na farmakokinetiko nobene od teh učinkovin v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zdravila, ki vplivajo na osrednji živčni sistem

Pregabalin lahko stopnjuje učinke etanola in lorazepama.

V obdobju trženja so poročali o primerih respiratorne insuficience, kome in smrti pri bolnikih, ki so jemali pregabalin in opioide ter/ali druga zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. Kaže, da pregabalin aditivno prispeva k okvari kognitivnega in grobega motoričnega delovanja, ki jo povzroča oksikodon.

Interakcije pri starejših

Specifičnih raziskav farmakodinamičnih interakcij pri starejših prostovoljcih ni bilo. Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ker možno tveganje za ljudi ni znano, je pri ženskah v rodnem obdobju potrebna uporaba učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi pregabalina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Lyrica se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če koristi za mater jasno prevladajo nad možnim tveganjem za plod).

Dojenje

Pregabalin se izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.2). Učinek pregabalina na novorojenčke/dojenčke ni znan. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja s pregabalinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu pregabalina na plodnost pri ženskah.

V kliničnem preskušanju za oceno vpliva pregabalina na motiliteto sperme, so bili zdravi moški izpostavljeni pregabalinu v odmerku 600 mg/dan. Po 3 mesecih zdravljenja, ni bilo vpliva na motiliteto sperme.

Študija plodnosti pri podganjih samicah je pokazala neželene učinke na razmnoževanje. Študije plodnosti na podganjih samcih so pokazale neželene učinke na razmnoževanje in razvoj. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lyrica ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Lyrica lahko povzroči omotico in somnolenco in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne sodelujejo pri drugih potencialno nevarnih dejavnostih, dokler ni znano, kako to zdravilo vpliva na njihovo zmožnost za takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Klinični program pregabalina je zajel prek 8.900 bolnikov, izpostavljenih temu zdravilu; 5.600 od teh je bilo vključenih v dvojno slepa, s placebom nadzorovana preskušanja. Najpogosteje opisana neželena učinka sta bila omotica in somnolenca. Neželeni učinki so bili ponavadi blagi do zmerni.

Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v vseh nadzorovanih študijah 12 % med bolniki, ki so dobivali pregabalina, in 5 % med bolniki, ki so dobivali placebo. Omotica in somnolenca sta bila tista neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila prekinitev zdravljenja v skupinah prejemnikov pregabalina.

V spodnji preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in z incidenco, večjo kot pri placebo (zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Našteti neželeni učinki so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljenimi zdravili.

Pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače je bila povečana incidenca neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom, in še posebno somnolence (glejte poglavje 4.4).

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, so v spodnji preglednici navedeni v ležeči pisavi.

Preglednica 2. Neželeni učinki pregabalina

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcije in okužbe	
Pogosti	nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	<i>preobčutljivost</i>
Redki	<i>angioedem, alergična reakcija</i>
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	zvečanje apetita
Občasni	anoreksija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, zmanjšanje libida
Občasni	halucinacije, napadi panike, nemir, agitiranost, depresija, potrtost, vzneseno razpoloženje, <i>agresija</i> , nihanje razpoloženja, depersonalizacija, težave pri iskanju besed, nenormalne sanje, zvečanje libida, anorgazmija, apatija
Redki	dezinhibicija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	omotica, somnolenca, glavobol
Pogosti	ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, disartrijska, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezije, hipestezija, sedacija, motnje ravnotežja, letargija
Občasni	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>izguba zavesti</i> , psihomotorična hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omotica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivne motnje, <i>poslabšanje mentalnih sposobnosti</i> , motnje govora, hiporefleksija, hiperestezija, pekoč občutek, agevzija, <i>splošno slabo počutje</i>
Redki	<i>konvulzije</i> , parozmija, hipokinezija, disgrafija
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, diplopija

Organski sistem	Neželeni učinki
Občasni	izguba perifernega vida, motnje vida, otekanje oči, defekti vidnega polja, zmanjšanje ostrine vida, bolečine v očeh, astenopija, fotopsija, suhe oči, močnejše solzenje, draženje oči
Redki	<i>izguba vida, keratitis, oscilopsija, spremenjeno vidno zaznavanje globine, midriaza, strabizem, občutek svetlosti pri gledanju</i>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vertoglavica
Občasni	hiperakuza
Srčne bolezni	
Občasni	tahikardija, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, <i>kongestivno srčno popuščanje</i>
Redki	<i>podaljšanje intervala QT</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Žilne bolezni	
Občasni	hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi, pordevanje, hladne okončine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	dispneja, epistaksa, kašelj, zamašenost nosu, rinitis, smrcanje, suhost nosu
Redki	<i>pljučni edem</i> , tiščanje v žrelu
Neznana	respiratorna depresija
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje, <i>navzea</i> , zaprtje, <i>diareja</i> , flatulenca, napetost trebušne stene, suha usta
Občasni	gastroezofagealna refluksna bolezen, čezmerno izločanje slin, hipestezija v ustih
Redki	ascites, pankreatitis, <i>oteklost jezika</i> , disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov*
Redki	zlatenica
Zelo redki	odpoved jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	papulozni izpuščaj, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Redki	<i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladen znoj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	krči mišic, artralgijska, bolečine v hrbtu, bolečine v udih, spazem v vratu
Občasni	otekanje sklepov, mialgija, trzanje mišic, bolečine v vratu, togost mišic
Redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	
Občasni	urinska inkontinenca, dizurija
Redki	odpoved ledvic, oligurija, <i>retencija urina</i>
Bolezni reproduktivnega sistema in dojk	
Pogosti	motnje erekcije
Občasni	spolna disfunkcija, zapoznela ejakulacija, dismenoreja, bolečine v dojkah
Redki	amenoreja, izcedek iz dojk, povečanje dojk, <i>ginekomastija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	periferni edemi, edemi, nenormalna hoja, padec, občutek pijanosti, nenormalno počutje, utrujenost
Občasni	generalizirani edem, <i>edem obraza</i> , tiščanje v prsni, bolečina, pireksija, žeja, mrzlica, astenija
Preiskave	
Pogosti	zvečanje telesne mase

Organski sistem	Neželeni učinki
Občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje glukoze v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, zvišanje kreatinina v krvi, znižanje kalija v krvi, zmanjšanje telesne mase
Redki	zmanjšanje števila levkocitov

* zvišanje alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST)

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Opisani so naslednji odzivi: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, diareja, gripozni sindrom, krči, živčnost, depresija, bolečine, hiperhidroza in omotica; le-ti kažejo na fizično odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Kar zadeva prekinitvev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

Pediatrična populacija

Varnostni profil pregabalina, opažen v petih študijah pri otrocih s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje (12-tedenska študija učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starih od 4 do 16 let, n = 295; 14-dnevna študija učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, n = 175; študija farmakokinetike in prenašanja zdravila, n = 65; in dve enoletni odprti nadaljevalni študiji varnosti, n = 54 in n = 431), je bil podoben tistemu v študijah pri odraslih z epilepsijo. Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v 12-tedenski študiji zdravljenja s pregabalinom, so bili somnolenca, pireksija, okužba zgornjih dihal, zvečanje apetita, zvečanje telesne mase in nazofaringitis. Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v 14-dnevni študiji zdravljenja s pregabalinom, so bili somnolenca, okužba zgornjih dihal in pireksija (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so bili najpogosteje opisani neželeni učinki ob prevelikem odmerjanju pregabalina somnolenca, zmedenost, agitacija in nemirnost. Poročali so tudi o epileptičnih napadih.

Redko so poročali o primerih kome.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja pregabalina mora obsegati splošne podporne ukrepe in lahko vključuje hemodializo, če je potrebno (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX16.

Učinkovina pregabalin je analog gama-aminomaslene kisline [(S)-3-(aminometil)-5-metilheksanojska kislina].

Mehanizem delovanja

Pregabalin se veže na pomožno podenoto (beljakovino $\alpha_2\text{-}\delta$) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Nevropatska bolečina

Učinkovitost je bila dokazana v preskušanjih diabetične nevropatije, postherpetične nevralgije in poškodbe hrbtenjače. Učinkovitosti niso raziskovali v drugih modelih nevropatske bolečine.

Pregabalin so preučevali v 10 nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju 13 tednov z odmerjanjem 2-krat na dan in do 8 tednov z odmerjanjem 3-krat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju 2-krat na dan je bila podobna tisti pri odmerjanju 3-krat na dan.

V kliničnih preskušanjih v trajanju 12 tednov so tako pri periferni kot centralni nevropatski bolečini že v prvem tednu opazili zmanjšanje bolečine, ki se je ohranilo ves čas zdravljenja.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju periferne nevropatske bolečine je 35 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo, izkusilo 50 %-no izboljšanje v točkovanju bolečine. Od bolnikov, ki niso izkusili somnolence, je o izboljšanju poročalo 33 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Od bolnikov, ki so izkusili somnolenco, je o izboljšanju poročalo 48 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju centralne nevropatske bolečine je 22 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, izkusilo 50 %-no izboljšanje v točkovanju bolečine.

Epilepsija

Dodatno zdravljenje

Pregabalin so preučevali v 3 nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju 12 tednov z odmerjanjem 2-krat in 3-krat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju 2-krat na dan je bila podobna tisti pri odmerjanju 3-krat na dan.

Že do konca prvega tedna so opazili zmanjšanje pogostnosti napadov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pregabalina kot dodatnega zdravljenja epilepsije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in pri mladostnikih nista dokazani. Neželene učinke, opaženi v študiji farmakokinetike in prenašanja, v kateri so sodelovali bolniki s parcialnimi napadi, stari od 3 mesecev do 16 let ($n = 65$), so bili podobni tistim pri odraslih. Rezultati 12-tedenske s placebom nadzorovane študije pri 295 pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let, in 14-dnevne s placebom nadzorovane študije pri 175 pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, ki so jo izvedli za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti pregabalina kot dodatne terapije za zdravljenje parcialnih napadov, in dveh enoletnih odprtih študij varnosti pri 54 oziroma 431 pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 3 mesecev do 16 let, kažejo, da so opazili neželene učinke – pireksijo in okužbe zgornjih dihal – pogosteje kot v študijah pri odraslih z epilepsijo (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

V 12-tedenski s placebom nadzorovani študiji so pediatrične bolnike (stare od 4 do 16 let) razvrstili v skupine, ki so prejemale pregabalin 2,5 mg/kg/dan (največ 150 mg/dan), pregabalin 10 mg/kg/dan (največ 600 mg/dan) ali placebo. Delež preskušancev z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov v primerjavi z izhodiščem je bil pri preskušancih, ki so prejeli pregabalin v odmerku 10 mg/kg/dan, 40,6 % ($p = 0,0068$ v primerjavi s placebom), pri preskušancih, ki so prejeli pregabalin

v odmerku 2,5 mg/kg/dan, 29,1 % ($p = 0,2600$ v primerjavi s placebom) in pri tistih, ki so prejeli placebo, 22,6 %.

V 14-dnevni s placebom nadzorovani študiji so pediatrične bolnike (stare od 1 meseca do manj kot 4 leta) razvrstili v skupine, ki so prejemale pregabalin 7 mg/kg/dan, pregabalin 14 mg/kg/dan ali placebo. Mediana 24-urna pogostnost napadov je bila ob izhodišču in končnem obisku 4,7 in 3,8 za pregabalin 7 mg/kg/dan, 5,4 in 1,4 za pregabalin 14 mg/kg/dan, ter 2,9 in 2,3 za placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal logaritemsko pretvorjeno pogostnost parcialnih napadov ($p = 0,0223$), pregabalin 7 mg/kg/dan pa v primerjavi s placebom ni pokazal izboljšanja.

Monoterapija (na novo diagnosticirani bolniki)

Pregabalin so preučevali v 1 nadzorovanem kliničnem preskušanju v trajanju 56 tednov z odmerjanjem 2-krat na dan. Kar zadeva 6-mesečno zaustavitev pojavljanja epileptičnih napadov pregabalin ni bil enako učinkovit kot lamotrigin. Pregabalin in lamotrigin sta si bila podobna glede varnosti in bolniki so ju enako dobro prenašali.

Generalizirana anksiozna motnja

Pregabalin so raziskovali v 6 nadzorovanih preskušanjih, ki so trajala od 4 do 6 tednov, v študiji starejših bolnikov, ki je trajala 8 tednov, ter v dolgoročni študiji preprečevanja recidiva s 6-mesečno dvojno slepo fazo preprečevanja recidiva.

V skladu z ocenitveno lestvico Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) so se pri bolnikih v prvem tednu zdravljenja zmanjšali simptomi GAD.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih (ki so trajala od 4 do 8 tednov) se je od začetka do končnega cilja preskušanja skupna ocena HAM-A izboljšala za najmanj 50 % pri 52 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in pri 38 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V nadzorovanih preskušanjih je zamegljen vid navajal večji delež bolnikov, ki so dobivali pregabalin, kot bolnikov, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. Oftalmološke preiskave (vključno z določanjem ostrine vida, formalnim določanjem vidnega polja in pregledom očesnega ozadja pri razširjeni zenici) so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih opravili pri več kot 3.600 bolnikih. Med temi bolniki so zmanjšanje ostrine vida ugotovili pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 4,8 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Spremembe vidnega polja so odkrili pri 12,4 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 11,7 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Fundoskopske spremembe so ugotovili pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika pregabalina v stanju dinamičnega ravnovesja je podobna pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z epilepsijo, ki dobivajo antiepileptična zdravila, in bolnikih s kroničnimi bolečinami.

Absorpcija

Na tešče uporabljeni pregabalin se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri, tako po uporabi posamičnega odmerka kot po uporabi več odmerkov. Ocenjena biološka uporabnost pregabalina po peroralni uporabi je ≥ 90 % in ni odvisna od odmerka. Po večkratni uporabi je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 24 do 48 urah. Hitrost absorpcije pregabalina se zmanjša, če je uporabljen s hrano; C_{max} se zmanjša za približno 25–30 % in t_{max} se podaljša na približno 2,5 ure. Vendar jemanje pregabalina s hrano nima klinično pomembnega vpliva na delež absorpcije pregabalina.

Porazdelitev

V predkliničnih raziskavah je bilo dokazano, da pregabalin pri miših, podganah in opicah prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Dokazano je, da pregabalin pri podganah prehaja skozi placento in je

prisoten v mleku doječih podgan. Pri človeku je navidezni volumen porazdelitve pregabalina po peroralni uporabi približno 0,56 l/kg. Pregabalin ni vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Pregabalin se pri človeku le zanemarljivo presnavlja. Po odmerku radioaktivno označenega pregabalina je šlo približno 98 % v urinu izločene radioaktivnosti na račun nespremenjenega pregabalina. Na računa N-metiliranega derivata pregabalina, ki je glavni presnovek pregabalina v urinu, je šlo 0,9 % odmerka. V predkliničnih raziskavah ni bilo znakov racemizacije S-enantiomera pregabalina v R-enantiomer.

Izločanje

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Povprečni razpolovni čas izločanja pregabalina je 6,3 ure. Plazemski in ledvični očistek pregabalina sta neposredno sorazmerna očistku kreatinina (glejte poglavje 5.2, Okvara ledvic).

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikih na hemodializi je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je v območju priporočenih dnevni odmerkov linearna. Razlike v farmakokinetiki pregabalina od posameznika do posameznika so majhne (< 20 %). Farmakokinetiko po več odmerkih je mogoče napovedati iz podatkov za posamičen odmerek. Zato plazemskih koncentracij pregabalina ni potrebno rutinsko nadzorovati.

Spol

Klinična preskušanja kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo pregabalina v plazmi.

Okvara ledvic

Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina. Poleg tega hemodializa učinkovito odstrani pregabalin iz plazme (po 4-urni hemodializi se koncentracija pregabalina v plazmi zmanjša za približno 50 %). Ker je izločanje skozi ledvice glavna pot izločanja, je treba pri bolnikih z okvaro ledvic odmerek zmanjšati, po hemodializi pa ustrezen odmerek dodati (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Okvara jeter

Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo. Pregabalin se ne presnovi v pomembni meri in se v urinu izloči pretežno kot nespremenjeno zdravilo, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje jeter pomembno vplivalo na koncentracijo pregabalina v plazmi.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pregabalina so ocenili v študiji farmakokinetike in prenašanja pri pediatričnih bolnikih z epilepsijo (starostne skupine: od 1 do 23 mesecev, od 2 do 6 let, od 7 do 11 let in od 12 do 16 let) z odmerki 2,5; 5, 10 in 15 mg/kg/dan.

Po peroralni uporabi pregabalina pri pediatričnih bolnikih na tešče je bil čas do najvišje plazemske koncentracije od 0,5 ure do 2 uri po odmerku in je bil na splošno podoben v celotni starostni skupini.

Parametra C_{max} in AUC za pregabalin sta se v vseh starostnih skupinah večala linearno z večanjem odmerka. Vrednost AUC je bila pri pediatričnih bolnikih, lažjih od 30 kg, za 30 % nižja zaradi povečanega očistka, prilagojenega telesni masi, ki je bil pri teh bolnikih 43 % v primerjavi z bolniki s telesno maso 30 kg ali več.

Končni razpolovni čas pregabalina je bil v povprečju približno 3 do 4 ure pri pediatričnih bolnikih, starih do 6 let, ter od 4 do 6 ur pri 7-letnikih in starejših.

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je bil kreatininski očistek pomembna sospremenljivka peroralnega očistka pregabalina, medtem ko je bila telesna masa pomembna sospremenljivka navideznega peroralnega volumna porazdelitve pregabalina. Ti razmerji sta bili podobni pri pediatričnih in odraslih bolnikih.

Farmakokinetike pregabalina niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 3 mesecev (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Starejši

Očistek pregabalina se s starostjo praviloma zmanjšuje. Zmanjšanje peroralnega očistka pregabalina je skladno z zmanjšanjem očistka kreatinina, ki je povezan z naraščajočo starostjo. Pri bolnikih, ki imajo starostno oslabelelo delovanje ledvic, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka pregabalina (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Doječe matere

Farmakokinetiko 150 mg pregabalina, danega vsakih 12 ur (dnevni odmerek 300 mg) so ocenili pri 10 doječih materah, pri katerih je od poroda minilo najmanj 12 tednov. Dojenje je imelo majhen vpliv ali pa ni imelo vpliva na farmakokinetiko pregabalina. Povprečna koncentracija pregabalina, ki se je izločil v materino mleko, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja približno 76 % koncentracije v materini plazmi. Ocenjeni odmerek iz materinega mleka (ob predpostavljenem povprečnem vnosu mleka 150 ml/kg/dan) pri otroku matere, ki prejema 300 mg/dan, je 0,31 mg/kg/dan, pri otroku matere, ki prejema največji odmerek 600 mg/dan, pa 0,62 mg/kg/dan. Ocenjena odmerka predstavljata približno 7 % skupnega dnevnega materinega odmerka v enotah mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih raziskavah farmakološke varnosti pri živalih so le-te pregabalin v klinično pomembnih odmerkih dobro prenašale. V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in opicah so opažali učinke na osrednjem živčevju, vključno s hipoaktivnostjo, hiperaktivnostjo in ataksijo. Opazili so povečano pojavnost atrofije retine pri starejših albino podganah, pri dolgotrajnih izpostavljenostih pregabalinu, ki so bile ≥ 5 -krat večje od največje priporočene izpostavljenosti pri človeku.

Pregabalin ni bil teratogen pri miših, podganah ali kuncih. Fetotoksični učinki so se pri podganah in kuncih pojavili šele pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od izpostavljenosti pri človeku. V raziskavah prednatalne/ponatalne toksičnosti je pregabalin povzročil razvojno toksičnost za potomstvo podgan pri izpostavljenostih, ki so bile > 2 -krat večje od največje priporočene izpostavljenosti pri človeku.

Neželene učinke na plodnost pri podganjih samcih in samicah so opazili le pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od terapevtske izpostavljenosti. Neželene učinke na moške spolne organe in na lastnosti sperme so bili reverzibilni in so se pojavili samo pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od terapevtske izpostavljenosti ali pa so bili povezani s spontanim degenerativnim procesom v spolnih organih pri podganjih samcih. Zato se vplivi smatrajo kot malo ali klinično nepomembni.

Na podlagi izsledkov skupine preizkusov *in vitro* in *in vivo* pregabalin ni genotoksičen. Dvoletna študija kancerogenosti s pregabalinom je bila narejena na miših in podganah. Pri podganah, pri do 24-kratni izpostavljenosti za človeka pri največjem priporočenem kliničnem odmerku 600 mg/dan, niso opazili nobenega tumorja. Pri miših niso opazili povečane pojavnosti tumorjev pri izpostavljenosti, podobni tisti pri človeku, toda pri večji izpostavljenosti so opazili povečano pojavnost hemangiosarkoma. Negenotoksični mehanizem formacije tumorjev, inducirane s pregabalinom, pri miših vključuje spremembe trombocitov in s tem povezano proliferacijo endotelijskih celic. Kot kažejo podatki kratkotrajnih in omejeni podatki dolgotrajnih študij, te spremembe trombocitov niso prisotne pri podganah niti pri ljudeh. Ni podatkov, ki bi kazali na povezano tveganje za človeka.

Pri mladih podganah se tipi toksičnosti ne razlikujejo kvalitativno od tistih, opaženih pri odraslih podganah. Vendar pa so mlade podgane bolj občutljive. Pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom

so bili opaženi klinični znaki prekomernega delovanja osrednjega živčnega sistema in bruksizma ter nekatere spremembe v rasti (prehodna supresija povečanja telesne mase). Pri 5-kratni terapevtski izpostavljenosti za človeka so opazili učinke na cikel estrusa. Pri mladih podganah so 1 do 2 tedna po izpostavljenosti, ki je bila več kot dvakrat tolikšna kot terapevtska izpostavljenost pri človeku, opazili zmanjšano odzivnost na slušni dražljaj. Devet tednov po izpostavitvi tega učinka ni bilo več možno opaziti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lyrica 25 mg, 50 mg, 150 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
smukec

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
prečiščena voda

Črnilo:

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol
kalijev hidroksid

Lyrica 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
smukec

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
prečiščena voda
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo:

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lyrice 25 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 21, 56, 84, 100 ali 112 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Plastenka iz polietilena visoke gostote z 200 trdimi kapsulami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 50 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 21, 56, 84 ali 100 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 75 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 56, 70, 100 ali 112 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Plastenka iz polietilena visoke gostote z 200 trdimi kapsulami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 100 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti z 21, 84 ali 100 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 150 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 56, 100 ali 112 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Plastenka iz polietilena visoke gostote z 200 trdimi kapsulami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 200 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti z 21, 84 ali 100 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 225 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 56 ali 100 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Lyrice 300 mg trde kapsule

PVC/aluminijski pretisni omoti s 14, 56, 100 ali 112 trdimi kapsulami.
100 x 1 trda kapsula v PVC/aluminijskem perforiranem enoodmernem pretisnem omotu.
Plastenka iz polietilena visoke gostote z 200 trdimi kapsulami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lyrice 25 mg trde kapsule

EU/1/04/279/001-005

EU/1/04/279/026

EU/1/04/279/036

EU/1/04/279/046

Lyrice 50 mg trde kapsule

EU/1/04/279/006-010

EU/1/04/279/037

Lyrice 75 mg trde kapsule

EU/1/04/279/011-013

EU/1/04/279/027

EU/1/04/279/030

EU/1/04/279/038

EU/1/04/279/045

Lyrice 100 mg trde kapsule

EU/1/04/279/014-016

EU/1/04/279/039

Lyrice 150 mg trde kapsule

EU/1/04/279/017-019

EU/1/04/279/028

EU/1/04/279/031

EU/1/04/279/040

Lyrice 200 mg trde kapsule

EU/1/04/279/020-022

EU/1/04/279/041

Lyrice 225 mg trde kapsule

EU/1/04/279/033-035

EU/1/04/279/042

Lyrice 300 mg trde kapsule

EU/1/04/279/023-025

EU/1/04/279/029

EU/1/04/279/032

EU/1/04/279/043

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. julij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 6. julij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. november 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Lyrica 20 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 20 mg pregabalina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml vsebuje 1,3 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in 0,163 mg propilparahidroksibenzoata (E216).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina
bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nevropatska bolečina

Zdravilo Lyrica je indicirano za zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine pri odraslih.

Epilepsija

Zdravilo Lyrica je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

Generalizirana anksiozna motnja

Zdravilo Lyrica je indicirano za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje (GAD - Generalised Anxiety Disorder) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg (7,5 do 30 ml) na dan, v dveh ali treh deljenih odmerkih.

Nevropatska bolečina

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne s 150 mg (7,5 ml) na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče čez 3 do 7 dni odmerek zvečati na 300 mg (15 ml) na dan in – če je potrebno – čez nadaljnjih 7 dni na največji odmerek 600 mg (30 ml) na dan.

Epilepsija

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne s 150 mg (7,5 ml) na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek čez 1 teden zvečati na 300 mg (15 ml) na dan. Po dodatnem tednu je mogoče doseči največji odmerek 600 mg (30 ml) na dan.

Generalizirana anksiozna motnja

Razpon odmerjanja je od 150 do 600 mg (7,5 do 30 ml) na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih. Potrebo po zdravljenju je treba redno ponovno ocenjevati.

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom 150 mg (7,5 ml) na dan. Glede na bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po enem tednu poveča na 300 mg (15 ml) na dan. Še 1 teden zatem se lahko odmerek poveča na 450 mg (22,5 ml) na dan. Največji dovoljeni odmerek, ki se lahko doseže en teden pozneje, je 600 mg (30 ml) na dan.

Ukinitev pregabalina

Če je treba uporabo pregabalina prekiniti, ga je skladno s trenutno klinično prakso, ne glede na indikacijo, priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Okvara ledvic

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina (glejte poglavje 5.2), zato je treba pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina (OC_{kr}), kot prikazuje preglednica 1, po naslednji formuli:

$$OC_{kr} \text{ (ml/min)} = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}}{\text{kreatinin v serumu } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ za bolnice})$$

Hemodializa učinkovito odstrani pregabalin iz plazme (50 % zdravila v 4 urah). Pri bolnikih na hemodializi je treba dnevni odmerek pregabalina prilagoditi delovanju ledvic. Poleg dnevnega odmerka morajo bolniki takoj po vsaki 4-urni hemodializi dobiti dodaten odmerek (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Prilagoditev odmerka pregabalina glede na delovanje ledvic

očistek kreatinina (OC_{kr}) (ml/min)	celotni dnevni odmerek pregabalina*		odmerna shema
	začetni odmerek (mg/dan)	največji odmerek (mg/dan)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	2- ali 3-krat/dan
$\geq 30 - < 60$	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	2- ali 3-krat/dan
$\geq 15 - < 30$	25-50 (1,25-2,5 ml)	150 (7,5 ml)	1-krat/dan ali 2-krat/dan
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	1-krat/dan
dodatni odmerek po hemodializi (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	posamičen odmerek ⁺

3-krat/dan = tri deljene odmerke

2-krat/dan = dva deljena odmerka

* Celotni dnevni odmerek (mg/dan) je treba razdeliti, kot navaja odmerna shema, da dobimo mg/odmerek.

⁺ Dodaten odmerek je posamičen dopolnilni odmerek.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lyrica pri otrocih, starih do 12 let, in pri mladostnikih (12-17 let) nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil o odmerjanju.

Starejši

Pri starejših bolnikih je potrebno odmerek zmanjšati, če imajo okrnjeno delovanje ledvic (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Lyrica se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Lyrica je samo za peroralno uporabo.

Graduirana peroralna brizga in nastavek za peroralno brizgo sta priložena k izdelku.

Za navodila o uporabi glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z diabetesom

Skladno s trenutno klinično prakso moramo bolnikom z diabetesom, ki pri zdravljenju s pregabalinom pridobijo na telesni masi, prilagoditi hipoglikemična zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. Če se pojavijo simptomi angioedema, npr. otekanje obraza, okrog ust ali v zgornjih dihalih, je treba uporabo pregabalina nemudoma prekiniti.

Omotica, somnolenca, izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti

Zdravljenje s pregabalinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko v starejši populaciji zveča pogostnost nezgodnih poškodb (padcev). V obdobju trženja so poročali tudi o izgubi zavesti, zmedenosti in poslabšanju mentalnih sposobnosti. Zato je bolnikom treba svetovati, naj bodo previdni, dokler ni znano, kako zdravilo učinkuje na njih.

Z vidom povezani učinki

V nadzorovanih preskušanjih je zamegljen vid navajal večji delež bolnikov, ki so dobivali pregabalin, kot bolnikov, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. V kliničnih študijah, ki so vključevale oftalmološke preglede, je bila incidenca zmanjšane ostrine vida in sprememb vidnega polja večja med bolniki, ki so dobivali pregabalin, kot med tistimi, ki so dobivali placebo, incidenca fundoskopskih sprememb pa je bila večja pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte poglavje 5.1).

V obdobju trženja so poročali tudi o neželenih učinkih na vid; vključno z izgubo vida, zamegljenostjo vida ali drugimi spremembami ostrine vida, med katerimi so bile mnoge prehodnega značaja. Prenehanje uporabe pregabalina lahko povzroči izboljšanje ali izginotje teh simptomov.

Odpoved ledvic

Poročali so o primerih odpovedi ledvic; ob prekinitvi zdravljenja je bil ta neželeni učinek v nekaterih primerih reverzibilen.

Ukinitev sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil

Ni zadostnih podatkov za ukinitvev sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom, ko je pri dodatnem zdravljenju s pregabalinom dosežen nadzor nad napadi.

Odtegnitveni simptomi

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Opisani so naslednji pojavi: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, diareja, gripozni sindrom, živčnost, depresija, bolečine, krči, hiperhidroza in omotica; le-ti kažejo na fizično odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Med uporabo pregabalina ali kmalu po prekinitvi jemanja se lahko pojavijo krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči.

Kar zadeva prekinitve dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

Kongestivno srčno popuščanje

V obdobju trženja so poročali o primerih kongestivnega srčnega popuščanja pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali pregabalin. Takšne reakcije se večinoma pojavijo pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatsko indikacijo. Pregabalin je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje njegove uporabe lahko reakcijo odpravi.

Zdravljenje centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače

Pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače je bila zvečana incidenca neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom, in še posebno somnolence. To lahko pripišemo aditivnemu učinku drugih sočasno uporabljenih zdravil (npr. spazmolitična zdravila). To je treba upoštevati pri predpisovanju pregabalina za to indikacijo.

Respiratorna depresija

V povezavi z uporabo pregabalina so poročali o hudi respiratorni depresiji. Pri bolnikih, ki imajo zmanjšano respiratorno funkcijo, bolezen dihal ali živčevja, okvaro ledvic ali sočasno uporabljajo depresorje osrednjega živčevja, in pri starejših lahko obstaja večje tveganje za pojav tega hudega neželenega učinka. Pri teh bolnikih bo morda treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij antiepileptikov. Mehanizem tega tveganja še ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi pregabalina.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja in vedenja.

Zmanjšano delovanje spodnjega gastrointestinalnega trakta

V obdobju trženja so ob sočasni uporabi pregabalina z zdravili, ki povzročajo zaprtost, kot npr. opioidni analgetiki, poročali o učinkih, povezanih z zmanjšanjem delovanja spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. črevesna zapora, paralitični ileus, zaprtje). Ob sočasni uporabi pregabalina in opioidov je potrebno razmisliti o ukrepih za preprečevanje zaprtja (predvsem pri ženskah in starejših bolnikih).

Sočasna uporaba z opioidi

Pri predpisovanju pregabalina sočasno z opioidi je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav depresije osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.5). V študiji s kontrolno skupino pri uporabnikih opioidov so pri bolnikih, ki so jemali pregabalin sočasno z opioidom, ugotovili povečano tveganje za smrt, povezano z uporabo opioidov, v primerjavi s samostojno uporabo opioida (prilagojeno razmerje obetov [aOR – adapted Odds Ratio] 1,68 [95 % IZ, 1,19 – 2,36]). Povečano tveganje so opazili pri nizkih odmerkih pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% IZ, 1,04 – 2,22]), opazili so tudi trend za povečano tveganje ob višjih odmerkih pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% IZ 1,24 – 5,06]).

Nepravilna uporaba, potencial za zlorabo ali odvisnost

Poročali so o primerih nepravilne uporabe, zlorabe in odvisnosti. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe prepovedanih snovi je potrebna previdnost in jih je potrebno nadzirati glede možnih simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od pregabalina (poročali so o razvoju tolerance, povečevanju odmerka in povpraševanju po zdravilu).

Encefalopatija

Poročali so o primerih encefalopatije, predvsem pri bolnikih z osnovnimi stanji, ki lahko izzovejo encefalopatijo.

Pomožne snovi, ki lahko povzročijo alergijske reakcije

Zdravilo Lyrica peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Vsebnost natrija

Zdravilo Lyrica vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji dnevni odmerek 600 mg (30 ml). Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se pregabalin pretežno izloča nespremenjen v urinu in se pri človeku zanemarljivo presnavlja (< 2 % odmerka se pojavi v urinu v obliki presnovkov), ne zavira presnove zdravil *in vitro* in ni vezan na beljakovine v plazmi. Zato ni verjetno, da bi povzročal farmakokinetične interakcije ali da bi bil takšnim interakcijam podvržen.

Raziskave *in vivo* in analiza populacijske farmakokinetike

Skladno s tem v raziskavah *in vivo* niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med pregabalinom in fenitoinom, karbamazepinom, valprojsko kislino, lamotriginom, gabapentinom, lorazepamom, oksikodonom ali etanolom. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da peroralni antidiabetiki, diuretiki, insulin, fenobarbital, tiagabin in topiramid nimajo klinično pomembnih učinkov na očistek pregabalina.

Peroralni kontraceptivi, noretisteron in/ali etinilestradiol

Sočasna uporaba pregabalina s peroralnima kontraceptivoma noretisteronom in/ali etinilestradiolom ne vpliva na farmakokinetiko nobene od teh učinkovin v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zdravila, ki vplivajo na osrednji živčni sistem

Pregabalin lahko stopnjuje učinke etanola in lorazepama.

V obdobju trženja so poročali o primerih respiratorne insuficience, kome in smrti pri bolnikih, ki so jemali pregabalin in opioide ter/ali druga zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. Kaže, da pregabalin aditivno prispeva k okvari kognitivnega in grobega motoričnega delovanja, ki jo povzroča oksikodon.

Interakcije pri starejših

Specifičnih raziskav farmakodinamičnih interakcij pri starejših prostovoljcih ni bilo. Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ker možno tveganje za ljudi ni znano, je pri ženskah v rodnem obdobju potrebna uporaba učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi pregabalina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Lyrica se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (če koristi za mater jasno prevladajo nad možnim tveganjem za plod).

Dojenje

Pregabalin se izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.2). Učinek pregabalina na novorojenčke/dojenčke ni znan. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja s pregabalinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu pregabalina na plodnost pri ženskah.

V kliničnem preskušanju za oceno vpliva pregabalina na motiliteto sperme, so bili zdravi moški izpostavljeni pregabalinu v odmerku 600 mg/dan. Po 3 mesecih zdravljenja, ni bilo vpliva na motiliteto sperme.

Študija plodnosti pri podganjih samicah je pokazala neželene učinke na razmnoževanje. Študije plodnosti na podganjih samcih so pokazale neželene učinke na razmnoževanje in razvoj. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lyrica ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Lyrica lahko povzroči omotico in somnolenco in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne sodelujejo pri drugih potencialno nevarnih dejavnostih, dokler ni znano, kako to zdravilo vpliva na njihovo zmožnost za takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Klinični program pregabalina je zajel prek 8.900 bolnikov, izpostavljenih temu zdravilu; 5.600 od teh je bilo vključenih v dvojno slepa, s placebom nadzorovana preskušanja. Najpogosteje opisana neželena učinka sta bila omotica in somnolenca. Neželeni učinki so bili ponavadi blagi do zmerni. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v vseh nadzorovanih študijah 12 % med bolniki, ki so dobivali pregabalin, in 5 % med bolniki, ki so dobivali placebo. Omotica in somnolenca sta bila tista neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila prekinitev zdravljenja v skupinah prejemnikov pregabalina.

V spodnji preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in z incidenco, večjo kot pri placebo (zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Našteti neželeni učinki so lahko povezani tudi z osnovno boleznijo in/ali sočasno uporabljenimi zdravili.

Pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače je bila povečana incidenca neželenih učinkov na splošno, neželenih učinkov, povezanih z osrednjim živčnim sistemom, in še posebno somnolence (glejte poglavje 4.4).

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, so v spodnji preglednici navedeni v ležeči pisavi.

Preglednica 2. Neželeni učinki pregabalina

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcije in okužbe	
Pogosti	nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	<i>preobčutljivost</i>
Redki	<i>angioedem, alergična reakcija</i>
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	zvečanje apetita
Občasni	anoreksija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, zmanjšanje libida
Občasni	halucinacije, napadi panike, nemir, agitiranost, depresija, potrto, vzneseno razpoloženje, <i>agresija</i> , nihanje razpoloženja, depersonalizacija, težave pri iskanju besed, nenormalne sanje, zvečanje libida, anorgazmija, apatija
Redki	dezinhibicija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	omotica, somnolenca, glavobol
Pogosti	ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, disartrija, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezije, hipestezija, sedacija, motnje ravnotežja, letargija
Občasni	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>izguba zavesti</i> , psihomotorična hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omotica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivne motnje, <i>poslabšanje mentalnih sposobnosti</i> , motnje govora, hiporefleksija, hiperestezija, pekoč občutek, agevzija, <i>splošno slabo počutje</i>
Redki	<i>konvulzije</i> , parozmija, hipokinezija, disgrafija
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, diplopija
Občasni	izguba perifernega vida, motnje vida, otekanje oči, defekti vidnega polja, zmanjšanje ostrine vida, bolečine v očeh, astenopija, fotopsija, suhe oči, močnejše solzenje, draženje oči
Redki	<i>izguba vida</i> , <i>keratitis</i> , oscilopsija, spremenjeno vidno zaznavanje globine, midriaza, strabizem, občutek svetlosti pri gledanju
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vertoglavica
Občasni	hiperakuza
Srčne bolezni	
Občasni	tahikardija, atrioventrikularni blok prve stopnje, sinusna bradikardija, <i>kongestivno srčno popuščanje</i>
Redki	<i>podaljšanje intervala QT</i> , sinusna tahikardija, sinusna aritmija
Žilne bolezni	
Občasni	hipotenzija, hipertenzija, vročinski oblivi, pordevanje, hladne okončine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	dispneja, epistaksa, kašelj, zamašenost nosu, rinitis, smrčanje, suhost nosu
Redki	<i>pljučni edem</i> , tiščanje v žrelu
Neznana	respiratorna depresija

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje, <i>navzea</i> , zaprtje, <i>diareja</i> , flatulenca, napetost trebušne stene, suha usta
Občasni	gastroezofagealna refluksna bolezen, čezmerno izločanje slin, hipestezija v ustih
Redki	ascites, pankreatitis, <i>oteklost jezika</i> , disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov*
Redki	zlatenica
Zelo redki	odpoved jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	papulozni izpuščaj, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Redki	<i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladen znoj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	krči mišic, artralgijska bolečina v hrbtu, bolečine v udih, spazem v vratu
Občasni	otekanje sklepov, mialgija, trzanje mišic, bolečine v vratu, togost mišic
Redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	
Občasni	urinska inkontinenca, dizurija
Redki	odpoved ledvic, oligurija, <i>retencija urina</i>
Bolezni reproduktivnega sistema in dojk	
Pogosti	motnje erekcije
Občasni	spolna disfunkcija, zapoznela ejakulacija, dismenoreja, bolečine v dojkah
Redki	amenoreja, izcedek iz dojk, povečanje dojk, <i>ginekomastija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	periferni edemi, edemi, nenormalna hoja, padec, občutek pijanosti, nenormalno počutje, utrujenost
Občasni	generalizirani edem, <i>edem obraza</i> , tiščanje v prsih, bolečina, pireksija, žeja, mrzlica, astenija
Preiskave	
Pogosti	zvečanje telesne mase
Občasni	zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje glukoze v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, zvišanje kreatinina v krvi, znižanje kalija v krvi, zmanjšanje telesne mase
Redki	zmanjšanje števila levkocitov

* zvišanje alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST)

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Opisani so naslednji odzivi: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, diareja, gripozni sindrom, krči, živčnost, depresija, bolečine, hiperhidroza in omotica; le-ti kažejo na fizično odvisnost. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja.

Kar zadeva prekinitvev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka.

Pediatrična populacija

Varnostni profil pregabalina, opažen v petih študijah pri otrocih s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje (12-tedenska študija učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starih od 4 do 16 let, n = 295; 14-dnevna študija učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, n = 175; študija farmakokinetike in prenašanja zdravila, n = 65; in dve enoletni odprti nadaljevalni študiji varnosti, n = 54 in n = 431), je bil podoben tistemu v študijah pri odraslih z epilepsijo. Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v 12-tedenski študiji zdravljenja s pregabalinom, so bili somnolenca, pireksija, okužba zgornjih dihal, zvečanje apetita, zvečanje telesne mase in

nazofaringitis. Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v 14-dnevni študiji zdravljenja s pregabalinom, so bili somnolenca, okužba zgornjih dihal in pireksija (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja so bili najpogosteje opisani neželeni učinki ob prevelikem odmerjanju pregabalina somnolenca, zmedenost, agitacija in nemirnost. Poročali so tudi o epileptičnih napadih.

Redko so poročali o primerih kome.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja pregabalina mora obsegati splošne podporne ukrepe in lahko vključuje hemodializo, če je potrebno (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX16.

Učinkovina pregabalin je analog gama-aminomaslene kisline [(S)-3-(aminometil)-5-metilheksanojska kislina].

Mehanizem delovanja

Pregabalin se veže na pomožno podenoto (beljakovino $\alpha_2\text{-}\delta$) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Nevropatska bolečina

Učinkovitost je bila dokazana v preskušanjih diabetične nevropatije, postherpetične nevralgije in poškodbe hrbtenjače. Učinkovitosti niso raziskovali v drugih modelih nevropatske bolečine.

Pregabalin so preučevali v 10 nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju 13 tednov z odmerjanjem 2-krat na dan in do 8 tednov z odmerjanjem 3-krat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju 2-krat na dan je bila podobna tisti pri odmerjanju 3-krat na dan.

V kliničnih preskušanjih v trajanju 12 tednov so tako pri periferni kot centralni nevropatski bolečini že v prvem tednu opazili zmanjšanje bolečine, ki se je ohranilo ves čas zdravljenja.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju periferne nevropatske bolečine je 35 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo, izkusilo 50 %-no izboljšanje v točkovanju bolečine. Od bolnikov, ki niso izkusili somnolence, je o izboljšanju poročalo 33 %

bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Od bolnikov, ki so izkusili somnolenco, je o izboljšanju poročalo 48 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju centralne nevropatske bolečine je 22 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, izkusilo 50 %-no izboljšanje v točkovanju bolečine.

Epilepsija

Dodatno zdravljenje

Pregabalin so preučevali v 3 nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju 12 tednov z odmerjanjem 2-krat in 3-krat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju 2-krat na dan je bila podobna tisti pri odmerjanju 3-krat na dan.

Že do konca prvega tedna so opazili zmanjšanje pogostnosti napadov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pregabalina kot dodatnega zdravljenja epilepsije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, in pri mladostnikih nista dokazani. Neželeni učinki, opaženi v študiji farmakokinetike in prenašanja, v kateri so sodelovali bolniki s parcialnimi napadi, stari od 3 mesecev do 16 let ($n = 65$), so bili podobni tistim pri odraslih. Rezultati 12-tedenske s placebom nadzorovane študije pri 295 pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let, in 14-dnevne s placebom nadzorovane študije pri 175 pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, ki so jo izvedli za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti pregabalina kot dodatne terapije za zdravljenje parcialnih napadov, in dveh enoletnih odprtih študij varnosti pri 54 oziroma 431 pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 3 mesecev do 16 let, kažejo, da so opazili neželene učinke – pireksijo in okužbe zgornjih dihal – pogosteje kot v študijah pri odraslih z epilepsijo (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

V 12-tedenski s placebom nadzorovani študiji so pediatrične bolnike (stare od 4 do 16 let) razvrstili v skupine, ki so prejemale pregabalin 2,5 mg/kg/dan (največ 150 mg/dan), pregabalin 10 mg/kg/dan (največ 600 mg/dan) ali placebo. Delež preskušancev z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti parcialnih napadov v primerjavi z izhodiščem je bil pri preskušancih, ki so prejeli pregabalin v odmerku 10 mg/kg/dan, 40,6 % ($p = 0,0068$ v primerjavi s placebom), pri preskušancih, ki so prejeli pregabalin v odmerku 2,5 mg/kg/dan, 29,1 % ($p = 0,2600$ v primerjavi s placebom) in pri tistih, ki so prejeli placebo, 22,6 %.

V 14-dnevni s placebom nadzorovani študiji so pediatrične bolnike (stare od 1 meseca do manj kot 4 leta) razvrstili v skupine, ki so prejemale pregabalin 7 mg/kg/dan, pregabalin 14 mg/kg/dan ali placebo. Mediana 24-urna pogostnost napadov je bila ob izhodišču in končnem obisku 4,7 in 3,8 za pregabalin 7 mg/kg/dan, 5,4 in 1,4 za pregabalin 14 mg/kg/dan, ter 2,9 in 2,3 za placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal logaritemsko pretvorjeno pogostnost parcialnih napadov ($p = 0,0223$), pregabalin 7 mg/kg/dan pa v primerjavi s placebom ni pokazal izboljšanja.

Monoterapija (na novo diagnosticirani bolniki)

Pregabalin so preučevali v 1 nadzorovanem kliničnem preskušanju v trajanju 56 tednov z odmerjanjem 2-krat na dan. Kar zadeva 6-mesečno zaustavitev pojavljanja epileptičnih napadov pregabalin ni bil enako učinkovit kot lamotrigin. Pregabalin in lamotrigin sta si bila podobna glede varnosti in bolniki so ju enako dobro prenašali.

Generalizirana anksiozna motnja

Pregabalin so raziskovali v 6 nadzorovanih preskušanjih, ki so trajala od 4 do 6 tednov, v študiji starejših bolnikov, ki je trajala 8 tednov, ter v dolgoročni študiji preprečevanja recidiva s 6-mesečno dvojno slepo fazo preprečevanja recidiva.

V skladu z ocenitveno lestvico Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) so se pri bolnikih v prvem tednu zdravljenja zmanjšali simptomi GAD.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih (ki so trajala od 4 do 8 tednov) se je od začetka do končnega cilja preskušanja skupna ocena HAM-A izboljšala za najmanj 50 % pri 52 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in pri 38 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V nadzorovanih preskušanjih je zamegljen vid navajal večji delež bolnikov, ki so dobivali pregabalin, kot bolnikov, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo je zamegljen vid v večini primerov izginil. Oftalmološke preiskave (vključno z določanjem ostrine vida, formalnim določanjem vidnega polja in pregledom očesnega ozadja pri razširjeni zenici) so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih opravili pri več kot 3.600 bolnikih. Med temi bolniki so zmanjšanje ostrine vida ugotovili pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 4,8 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Spremembe vidnega polja so odkrili pri 12,4 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 11,7 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Fundoskopske spremembe so ugotovili pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali pregabalin, in pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika pregabalina v stanju dinamičnega ravnovesja je podobna pri zdravih prostovoljcih, bolnikih z epilepsijo, ki dobivajo antiepileptična zdravila, in bolnikih s kroničnimi bolečinami.

Absorpcija

Na tešče uporabljeni pregabalin se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1 uri, tako po uporabi posamičnega odmerka kot po uporabi več odmerkov. Ocenjena biološka uporabnost pregabalina po peroralni uporabi je $\geq 90\%$ in ni odvisna od odmerka. Po večkratni uporabi je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 24 do 48 urah. Hitrost absorpcije pregabalina se zmanjša, če je uporabljen s hrano; C_{\max} se zmanjša za približno 25–30 % in t_{\max} se podaljša na približno 2,5 ure. Vendar jemanje pregabalina s hrano nima klinično pomembnega vpliva na delež absorpcije pregabalina.

Porazdelitev

V predkliničnih raziskavah je bilo dokazano, da pregabalin pri miših, podganah in opicah prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Dokazano je, da pregabalin pri podganah prehaja skozi placento in je prisoten v mleku doječih podgan. Pri človeku je navidezni volumen porazdelitve pregabalina po peroralni uporabi približno 0,56 l/kg. Pregabalin ni vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Pregabalin se pri človeku le zanemarljivo presnavlja. Po odmerku radioaktivno označenega pregabalina je šlo približno 98 % v urinu izločene radioaktivnosti na račun nespremenjenega pregabalina. Na računa N-metiliranega derivata pregabalina, ki je glavni presnovek pregabalina v urinu, je šlo 0,9 % odmerka. V predkliničnih raziskavah ni bilo znakov racemizacije S-enantiomera pregabalina v R-enantiomer.

Izločanje

Pregabalin se iz sistemskega obtoka odstrani predvsem z izločanjem nespremenjenega zdravila skozi ledvice. Povprečni razpolovni čas izločanja pregabalina je 6,3 ure. Plazemski in ledvični očistek pregabalina sta neposredno sorazmerna očistku kreatinina (glejte poglavje 5.2, Okvara ledvic).

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikih na hemodializi je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pregabalina je v območju priporočenih dnevnih odmerkov linearna. Razlike v farmakokinetiki pregabalina od posameznika do posameznika so majhne ($< 20\%$). Farmakokinetiko po več odmerkih je mogoče napovedati iz podatkov za posamičen odmerek. Zato plazemskih koncentracij pregabalina ni potrebno rutinsko nadzorovati.

Spol

Klinična preskušanja kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo pregabalina v plazmi.

Okvara ledvic

Očistek pregabalina je neposredno sorazmeren očistku kreatinina. Poleg tega hemodializa učinkovito odstrani pregabalin iz plazme (po 4-urni hemodializi se koncentracija pregabalina v plazmi zmanjša za približno 50 %). Ker je izločanje skozi ledvice glavna pot izločanja, je treba pri bolnikih z okvaro ledvic odmerek zmanjšati, po hemodializi pa ustrezen odmerek dodati (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Okvara jeter

Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo. Pregabalin se ne presnovi v pomembni meri in se v urinu izloči pretežno kot nespremenjeno zdravilo, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje jeter pomembno vplivalo na koncentracijo pregabalina v plazmi.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pregabalina so ocenili v študiji farmakokinetike in prenašanja pri pediatričnih bolnikih z epilepsijo (starostne skupine: od 1 do 23 mesecev, od 2 do 6 let, od 7 do 11 let in od 12 do 16 let) z odmerki 2,5; 5, 10 in 15 mg/kg/dan.

Po peroralni uporabi pregabalina pri pediatričnih bolnikih na tešče je bil čas do najvišje plazemske koncentracije od 0,5 ure do 2 uri po odmerku in je bil na splošno podoben v celotni starostni skupini.

Parametra C_{max} in AUC za pregabalin sta se v vseh starostnih skupinah večala linearno z večanjem odmerka. Vrednost AUC je bila pri pediatričnih bolnikih, lažjih od 30 kg, za 30 % nižja zaradi povečanega očistka, prilagojenega telesni masi, ki je bil pri teh bolnikih 43 % v primerjavi z bolniki s telesno maso 30 kg ali več.

Končni razpolovni čas pregabalina je bil v povprečju približno 3 do 4 ure pri pediatričnih bolnikih, starih do 6 let, ter od 4 do 6 ur pri 7-letnikih in starejših.

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je bil kreatininski očistek pomembna sospremenljivka peroralnega očistka pregabalina, medtem ko je bila telesna masa pomembna sospremenljivka navideznega peroralnega volumna porazdelitve pregabalina. Ti razmerji sta bili podobni pri pediatričnih in odraslih bolnikih.

Farmakokinetike pregabalina niso preučevali pri bolnikih, mlajših od 3 mesecev (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Starejši

Očistek pregabalina se s starostjo praviloma zmanjšuje. Zmanjšanje peroralnega očistka pregabalina je skladno z zmanjšanjem očistka kreatinina, ki je povezan z naraščajočo starostjo. Pri bolnikih, ki imajo starostno oslabelelo delovanje ledvic, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka pregabalina (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Doječe matere

Farmakokinetiko 150 mg pregabalina, danega vsakih 12 ur (dnevni odmerek 300 mg) so ocenili pri 10 doječih materah, pri katerih je od poroda minilo najmanj 12 tednov. Dojenje je imelo majhen vpliv ali pa ni imelo vpliva na farmakokinetiko pregabalina. Povprečna koncentracija pregabalina, ki se je izločil v materino mleko, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja približno 76 % koncentracije v materini plazmi. Ocenjeni odmerek iz materinega mleka (ob predpostavljenem povprečnem vnosu mleka 150 ml/kg/dan) pri otroku matere, ki prejema 300 mg/dan, je 0,31 mg/kg/dan, pri otroku matere, ki prejema največji odmerek 600 mg/dan, pa 0,62 mg/kg/dan. Ocenjena odmerka predstavljata približno 7 % skupnega dnevnega materinega odmerka v enotah mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih raziskavah farmakološke varnosti pri živalih so le-te pregabalin v klinično pomembnih odmerkih dobro prenašale. V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in opicah so opazili učinke na osrednjem živčevju, vključno s hipoaktivnostjo, hiperaktivnostjo in ataksijo. Opazili so povečano pojavnost atrofije retine pri starejših albino podganah, pri dolgotrajnih izpostavljenostih pregabalinu, ki so bile ≥ 5 -krat večje od največje priporočene izpostavljenosti pri človeku.

Pregabalin ni bil teratogen pri miših, podganah ali kuncih. Fetotoksični učinki so se pri podganah in kuncih pojavili šele pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od izpostavljenosti pri človeku. V raziskavah prednatalne/ponatalne toksičnosti je pregabalin povzročil razvojno toksičnost za potomstvo podgan pri izpostavljenostih, ki so bile > 2 -krat večje od največje priporočene izpostavljenosti pri človeku.

Neželene učinke na plodnost pri podganjih samcih in samicah so opazili le pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od terapevtske izpostavljenosti. Neželeni učinki na moške spolne organe in na lastnosti sperme so bili reverzibilni in so se pojavili samo pri izpostavljenosti, ki je bila v zadostni meri večja od terapevtske izpostavljenosti ali pa so bili povezani s spontananim degenerativnim procesom v spolnih organih pri podganjih samcih. Zato se vplivi smatrajo kot malo ali klinično nepomembni.

Na podlagi izsledkov skupine preizkusov *in vitro* in *in vivo* pregabalin ni genotoksičen.

Dvoletna študija kancerogenosti s pregabalinom je bila narejena na miših in podganah. Pri podganah, pri do 24-kratni izpostavljenosti za človeka pri največjem priporočenem kliničnem odmerku 600 mg/dan, niso opazili nobenega tumorja. Pri miših niso opazili povečane pojavnosti tumorjev pri izpostavljenosti, podobni tisti pri človeku, toda pri večji izpostavljenosti so opazili povečano pojavnost hemangiosarkoma. Negenotoksični mehanizem formacije tumorjev, inducirane s pregabalinom, pri miših vključuje spremembe trombocitov in s tem povezano proliferacijo endotelijskih celic. Kot kažejo podatki kratkotrajnih in omejeni podatki dolgotrajnih študij, te spremembe trombocitov niso prisotne pri podganah niti pri ljudeh. Ni podatkov, ki bi kazali na povezano tveganje za človeka.

Pri mladih podganah se tipi toksičnosti ne razlikujejo kvalitativno od tistih, opaženih pri odraslih podganah. Vendar pa so mlade podgane bolj občutljive. Pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom so bili opaženi klinični znaki prekomernega delovanja osrednjega živčnega sistema in bruksizma ter nekatere spremembe v rasti (prehodna supresija povečanja telesne mase). Pri 5-kratni terapevtski izpostavljenosti za človeka so opazili učinke na ciklus estrusa. Pri mladih podganah so 1 do 2 tedna po izpostavljenosti, ki je bila več kot dvakrat tolikšna kot terapevtska izpostavljenost pri človeku, opazili zmanjšano odzivnost na slušni dražljaj. Devet tednov po izpostavitvi tega učinka ni bilo več možno opaziti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni (E339)
sukraloza (E955)
umetna aroma jagode [vsebuje majhno količino etanola (alkohol)]
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko obloženo s polietilenom, ki vsebuje 473 ml peroralne raztopine, v kartonasti škatli. Škatla vsebuje tudi prozoren polietilenski ovoj z graduirano 5-ml peroralno brizgo in nastavek za peroralno brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Način uporabe

1. Odprite plastenko in pri prvi uporabi vstavite nastavek za peroralno brizgo (Sliki 1 in 2).
2. Vstavite brizgo v nastavek za peroralno brizgo in odvzemite potreben volumen zdravila iz obrnjene plastenke (Sliki 3 in 4).
3. Odstranite napolnjeno brizgo s plastenke v navpičnem položaju (Sliki 5 in 6).
4. Izpraznite vsebino brizge v usta (Slika 7). Ponovite korake 2 do 4 po potrebi, dokler ne dosežete potrebnega odmerka (Preglednica 2).
5. Izperite brizgo in namestite pokrovček na plastenko (nastavek za peroralno brizgo ostane nameščen) (Sliki 8 in 9).



Slika 1



Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5



Slika 6



Slika 7



Slika 8



Slika 9

Preglednica 3. Odvzemi s peroralno brizgo za dajanje predpisanih odmerkov zdravila Lyrica

Odmerek zdravila Lyrica (mg)	Skupen volumen tekočine (ml)	Prvi odvzem z brizgo (ml)	Drugi odvzem z brizgo (ml)	Tretji odvzem z brizgo (ml)
25	1,25	1,25	Ni potrebno	Ni potrebno
50	2,5	2,5	Ni potrebno	Ni potrebno
75	3,75	3,75	Ni potrebno	Ni potrebno
100	5	5	Ni potrebno	Ni potrebno
150	7,5	5	2,5	Ni potrebno
200	10	5	5	Ni potrebno
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV
 Rivium Westlaan 142
 2909 LD Capelle aan den IJssel
 Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/279/044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. julij 2004
 Datum zadnjega podaljšanja: 6. julij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. november 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.