

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg ali 300 mg pregabalina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda (kapsula)

25 mg trde kapsule: Telo in kapica kapsule sta bele barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P25. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 13,8–14,8 mm.

50 mg trde kapsule: Telo kapsule je bele, kapica pa svetlo rumene barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P50. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 15,3–16,2 mm.

75 mg trde kapsule: Telo in kapica kapsule sta rjavkasto rumene barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P75. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 13,8–14,8 mm.

100 mg trde kapsule: Telo in kapica kapsule sta rdečkasto rjave barve. Na kapici je vtisnjena bela oznaka P100. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 15,3–16,2 mm.

150 mg trde kapsule: Telo kapsule je bele, kapica pa rumenkasto rjave barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P150. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 17,2–18,3 mm.

200 mg trde kapsule: Telo in kapica kapsule sta rjave barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P200. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 18,7–19,8 mm.

225 mg trde kapsule: Telo kapsule je bele, kapica pa rjave barve. Na kapici je vtisnjena črna oznaka P225. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 18,7–19,8 mm.

300 mg trde kapsule: Telo kapsule je bele, kapica pa temno rjave barve. Na kapici je vtisnjena bela oznaka P300. Kapsula vsebuje bel do umazano bel prašek. Dolžina kapsule: 20,0–22,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nevropatska bolečina

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

Epilepsija

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

Generalizirana anksiozna motnja

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Pragiola 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 oslabljenim delovanjem ledvic odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina (OČkr), kot prikazuje preglednica 1, po naslednji formuli:

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

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 (OČkr) (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 do < 60	75	300	2- ali 3-krat/dan
≥ 15 do < 30	25–50	150	1-krat/dan ali 2-krat/dan

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

< 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 Pragiola 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 treba odmerek zmanjšati, če imajo okrnjeno delovanje ledvic (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Pragiola se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Pragiola je samo za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s sladkorno boleznijo

Skladno s trenutno klinično prakso moramo bolnikom s sladkorno boleznijo, 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.

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reaction)

V povezavi z zdravljenjem s pregabalinom so redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ko se zdravilo bolnikom predpiše, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje s pregabalinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

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

Zdravljenje s pregabalinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko pri 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

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 pojavnost zmanjšane ostrine vida in sprememb vidnega polja večja med bolniki, ki so dobivali pregabalin, kot med tistimi, ki so dobivali placebo, pojavnost 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.

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 povečana pojavnost 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. Pri bolnikih, ki so dobivali pregabalin v obdobju trženja, so opazili primere samomorilnega razmišljanja in vedenja (glejte poglavje 4.8). Epidemiološka študija samonadzorovano zasnovane študije (za primerjavo obdobja zdravljenja z obdobji brez zdravljenja pri posamezniku) je pri bolnikih, ki so dobivali pregabalin, pokazala povečano tveganje za nov pojav samomorilnega vedenja in smrti zaradi samomora.

Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja. Bolnike je treba med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. V primeru samomorilnega razmišljanja in vedenja je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s pregabalinom.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zmanjšano delovanje spodnjega gastrointestinalnega trakta

V obdobju trženja so ob sočasni uporabi pregabalina z zdravili, ki lahko 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 zaprtosti (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

Pregabalin lahko povzroči odvisnost od zdravila, ki se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih. Poročali so o primerih zlorabe in nepravilne uporabe zdravila. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe prepovedanih snovi obstaja večje tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo in odvisnost od pregabalina, zato je treba pregabalin pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Pred predpisovanjem pregabalina je treba skrbno oceniti bolnikovo tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo ali odvisnost.

Bolnike, ki se zdravijo s pregabalinom, je treba nadzirati glede simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od pregabalina, kot so razvoj tolerance, povečevanje odmerka in povpraševanje po zdravilu.

Odtegnitveni simptomi

Po prekinitvi kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom so pri nekaterih bolnikih opazili odtegnitvene simptome. Poročali so o naslednjih simptomih: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, diareja, gripozni sindrom, živčnost, depresija, bolečine, konvulzije, hiperhidroza in omotica. Pojav odtegnitvenih simptomov po prekinitvi zdravljenja s pregabalinom lahko kaže na odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.8). Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Če je treba zdravljenje s pregabalinom prekiniti, ga je, ne glede na indikacijo, priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden (glejte poglavje 4.2).

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

Podatki kažejo, da sta pri prekinitvi dolgotrajnega zdravljenja, incidenca in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisna od odmerka.

Encefalopatija

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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Uporaba pregabalina v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzroči večje prirojene napake pri nerojenem otroku. Pregabalin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če koristi za mater jasno prevladajo nad možnim tveganjem za plod. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pregabalin se pretežno izloča nespremenjen v urinu in se pri človeku presnavlja v zelo majhnem obsegu (< 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, inzulin, fenobarbital, tiagabin in topiramamat 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 odpovedi pljuč, 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

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Dokazano je, da pregabalin pri podganah prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.2). Pregabalin lahko prehaja skozi placento pri ljudeh.

Večje prirojene malformacije

Podatki iz skandinavske opazovalne študije pri več kot 2.700 nosečnicah, ki so bile izpostavljene pregabalinu v prvem trimesečju nosečnosti, so pokazali večjo pogostnost večjih prirojelih malformacij (MCM – Major Congenital Malformations) v pediatrični populaciji (živi ali mrtvorojeni), ki je bila izpostavljena pregabalinu, v primerjavi z neizpostavljenimi populacijo (5,9 % v primerjavi s 4,1 %).

Tveganje za MCM pri pediatrični populaciji, ki je bila izpostavljena pregabalinu v prvem trimesečju, je bilo rahlo večje kot pri neizpostavljeni populaciji (prilagojeno razmerje pogostnosti in 95 % interval zaupanja: 1,14 (0,96–1,35)) in primerljivo s tistim pri populaciji, ki je bila izpostavljena lamotriginu (1,29 (1,01–1,65)) ali duloksetinu (1,39 (1,07–1,82)).

Analize posameznih malformacij so pokazale večja tveganja za malformacije živčevja, oči, orofacialne shize, malformacije sečil in malformacije spolovil, vendar so bile številke majhne in ocene nenatančne.

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

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Pragiola ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Pragiola lahko povzroči omotico in somnolenco in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo, ne upravljajo z zapletenimi stroji in ne opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo zmožnost za opravljanje takšnih dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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 po navadi blagi do zmerni. Delež prekinitvev 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 prekinitvev zdravljenja v skupinah prejemnikov pregabalina.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot enem bolniku in s pojavnostjo, večjo kot pri placebu (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 (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 pojavnost 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.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 2. Neželjeni učinki pregabalina

Organski sistem	Neželjeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
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	povečanje 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, povečanje libida, anorgazmija, apatija
Redki	dezinhibicija, samomorilno vedenje, samomorilno razmišljanje
Neznana	<i>odvisnost od zdravila</i>
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, parkinsonizem
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, zardevanje, 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
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje, <i>navzea</i> , zaprtje, <i>driska</i> , flatulenca, napetost trebušne stene, suha usta

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Neželeni učinki
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 izpuščaji, urtikarija, hiperhidroza, <i>pruritus</i>
Redki	<i>toksična epidermalna nekroliza</i> , <i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , hladen znoj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	krči mišic, artralgijska bolečina, bolečine v hrbtu, bolečine v udih, spazem v vratu
Občasni	otekanje sklepov, mialgija, trzanje mišic, bolečine v vratu, togost mišic
Redki	rabdmioliza
Bolezni sečil	
Občasni	urinska inkontinenca, dizurija
Redki	odpoved ledvic, oligurija, <i>retencija urina</i>
Motnje reprodukcije 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	povečanje 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 opazili odtegnitvene simptome. Poročali so o naslednjih učinkih: nespečnost, glavobol, navzea, anksioznost, driska, gripozni sindrom, krči, živčnost, depresija, bolečine, hiperhidroza in omotica. Ti simptomi lahko kažejo na odvisnost od zdravila. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Kar zadeva prekinitve dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta pojavnost in resnost odtegnitvenih simptomov lahko odvisni od odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 katerem koli 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

Simptomi

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

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.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 ali 3-krat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju 2-krat na dan sta bili podobni kot 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.

V 12-tedenski s placebom nadzorovani študiji pri preskušancih s primarno generaliziranimi toničnokloničnimi (PGTC – Primary Generalized Tonic-Clonic) napadi so 219 preskušancev (starih od 5 do 65 let, od tega 66 starih od 5 do 16 let) razvrstili v skupine, ki so prejemale pregabalin 5 mg/kg/dan (največ 300 mg/dan), 10 mg/kg/dan (največ 600 mg/dan) ali placebo. Delež preskušancev z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostnosti napadov PGTC je bil 41,3 % pri skupini, ki je prejela 5 mg/kg/dan pregabalina, 38,9 % pri skupini, ki je prejela 10 mg/kg/dan pregabalina, in 41,7 % pri skupini, ki je prejela placebo.

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.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 in 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 račun 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, preglednica 1).

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, preglednica 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 s starostjo povezano oslABLJENO delovanje ledvic, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka pregabalina (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 dolgotrajni izpostavljenosti pregabalinu, ki je bila ≥ 5 -krat večja od srednje izpostavljenosti pri človeku pri največjem priporočenem kliničnem odmerku.

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 izpostavljenosti, ki je bila > 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.

Dveletna študija kancerogenosti s pregabalinom je bila narejena na miših in podganah. Pri podganah, pri do 24-kratni srednji 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 endoteljskih 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 bruksizem, 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 izpostavljenosti tega učinka ni bilo več možno opaziti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

PI_Text043201_2	- Updated:	Page 14 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

predgelirani koruzni škrob
smukec (E553b)

Ovojnica kapsule:

25 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520))

50 mg, 75 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

rumeni železov oksid (E172)

črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520))

100 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

rdeči železov oksid (E172)

belo tiskarsko črnilo (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), titanov dioksid (E171))

150 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520))

200 mg, 225 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

črno tiskarsko črnilo (šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520))

300 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)

želatina

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

belo tiskarsko črnilo (šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid (E525), titanov dioksid (E171))

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Pregabalin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pragiola 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg trde kapsule:

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 trdih kapsul, v škatli.

Pragiola 75 mg, 150 mg trde kapsule:

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 trdih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/15/02069/001-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 10. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 6. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 2. 2023