

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Siranalen 75 mg trde kapsule
Siranalen 150 mg trde kapsule
Siranalen 300 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 150 mg ali 300 mg pregabalina.
Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Zdravilo Siranalen 300 mg vsebuje še karmoizin (E 122).
Ena 75 mg trda kapsula vsebuje 8,25 mg laktoze monohidrata.
Ena 150 mg trda kapsula vsebuje 16,50 mg laktoze monohidrata.
Ena 300 mg trda kapsula vsebuje 33 mg laktoze monohidrata in 0,088 mg karmoizina (E 122).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula
Siranalen 75 mg trde kapsule: modro-bele trde želatinaste kapsule velikosti "4" (dolžine približno 14,3 mm), napolnjene z belim praškom.
Siranalen 150 mg trde kapsule: belo-bele trde želatinaste kapsule velikosti "2" (dolžine približno 18,0 mm), napolnjene z belim praškom.
Siranalen 300 mg trde kapsule: kostanjevo-bele trde želatinaste kapsule velikosti "0" (dolžine približno 21,4 mm), napolnjene z belim praškom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nevropatska bolečina

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

Epilepsija

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

Generalizirana anksiozna motnja

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Razpon odmerka je od 150 mg do 600 mg na dan, danih v dveh ali treh ločenih odmerkih.

Nevropatska bolečina

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom 150 mg na dan, danih v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na individualen bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po 3 do 7 dneh poveča na 300 mg na dan in – če je potrebno – po dodatnih 7 dneh na največji dnevni odmerek

600 mg.

Epilepsija

Zdravljenje s pregabalinom se lahko začne z odmerkom 150 mg na dan, danih v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na individualen bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po enem tednu poveča na 300 mg na dan. Največji dnevni odmerek 600 mg se lahko doseže po dodatnem tednu.

Generalizirana anksiozna motnja

Razpon odmerka je od 150 mg do 600 mg na dan, danih 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 individualen bolnikov odziv in prenašanje se lahko odmerek po enem tednu poveča na 300 mg na dan. Še en teden zatem se lahko odmerek poveča na 450 mg na dan. Največji dnevni odmerek 600 mg se lahko doseže po dodatnem tednu.

Ukinitev zdravljenja s pregabalinom

Če je treba zdravljenje s pregabalinom ukiniti, je skladno s trenutno klinično prakso, ne glede na indikacijo, to priporočljivo storiti postopoma, tekom najmanj enega tedna (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 zmanjšanim delovanjem ledvic odmerek individualno prilagoditi glede na očistek kreatinina (OC_{kr}), kot prikazuje preglednica 1, z uporabo naslednje formule:

$$OČ_{kr}(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna teža (kg)}}{\text{kreatinin v serumu } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ za bolnice})$$

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	600	dvakrat ali trikrat/dan
$\geq 30 - < 60$	75	300	dvakrat ali trikrat/dan
$\geq 15 - < 30$	25-50**	150	enkrat ali dvakrat/dan
< 15	25**	75	enkrat/dan
Dodatno odmerjanje po hemodializi (mg)			
	25**	100	enkratni odmerek ⁺

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

** Teh odmerkov ni mogoče izvesti z jakostmi, ki so na voljo za zdravilo Siranalen. Drugi izdelki so na voljo v jakostih, nižjih od 75 mg.

⁺ Dodaten odmerek je enkratni dopolnilni odmerek.

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pregabalina pri otrocih, mlajših od 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 priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši

Pri starejših bolnikih je mogoče potrebno odmerek zmanjšati zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Siranalen se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Siranalen 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 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 s primeri angioedema. Če se pojavijo simptomi angioedema, npr. otekanje obraza, okrog ust ali v zgornjih dihalih, je treba zdravljenje s pregabalinom nemudoma ukiniti.

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

V povezavi z zdravljenjem s pregabalinom so redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, 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 bi lahko v starejši populaciji zvečali pojav 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 ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Z vidom povezani učinki

V primerjanih preskušanjih je o zamegljenem vidu poročalo več bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo zdravila je zamegljen vid v večini primerov izginil. V kliničnih študijah, v katerih so izvajali oftalmološke preglede, je bila incidenca zmanjšane ostrine vida in sprememb vidnega polja večja med bolniki, zdravljenimi s pregabalinom, v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, incidenca fundoskopskih sprememb pa je bila večja pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte poglavje 5.1).

Tudi v obdobju trženja so poročali o neželenih učinkih na vid, vključno z izgubo vida, zamegljenostjo vida ali drugimi spremembami ostrine vida, med katerimi so bile mnoge prehodnega značaja. Prenehanje zdravljenja s pregabalinom lahko povzroči izboljšanje ali izginotje teh simptomov.

Odpoved ledvic

Poročali so o primerih odpovedi ledvic in v nekaterih primerih je bil ob prenehanju zdravljenja s pregabalinom ta neželeni učinek reverzibilen.

Ukinitev sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil

Ni zadostnih podatkov za ukinitve 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 kongestivnem srčnem popuščanju pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali pregabalin. Takšne reakcije večinoma opažajo pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatsko indikacijo. Pregabalin je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno. Prenehanje zdravljenja s pregabalinom lahko reakcijo odpravi.

Zdravljenje centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače

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. To lahko pripišemo aditivnemu učinku zaradi sočasno uporabljenih zdravil (npr. spazmolitična zdravila), ki so potrebna pri zdravljenju tega stanja. 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 s samonadzorovano zasnovano 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.

Zmanjšano delovanje spodnjega gastrointestinalnega trakta

V obdobju trženja so, ob sočasni uporabi pregabalina z zdravili, ki imajo potencial za povzročitev zaprtosti, kot so opioidni analgetiki, poročali o dogodkih, povezanih z zmanjšanim delovanjem 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

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, samomorilne misli, 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).

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Siranalen vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Siranalen 300 mg vsebuje karmoizin (E 122), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Siranalen vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Raziskave in vivo in populacijska farmakokinetična analiza

Skladno z zgoraj navedenim v raziskavah *in vivo* niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med pregabalinom in fenitoinom, karbamazepinom, valprojsko kislino, lamotriginom, gabapentinom, lorazepamom, oksikodonom ali etanolom. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da peroralni antidiabetiki, diuretiki, insulin, fenobarbital, tiagabin in topiramat 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 katere od teh učinkovin v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zdravila, ki vplivajo na osrednji živčni sistem

Pregabalin lahko stopnjuje učinke etanola in lorazepama.

V obdobju trženja pa 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 dodatno prispeva k okvari kognitivnega in grobega motoričnega delovanja, ki jo povzroča oksikodon.

Interakcije pri starejših

Specifičnih raziskav farmakodinamičnih interakcij pri starejših prostovoljcih niso izvedli. Študije medsebojnega delovanja so izvedli 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 prirojenih malformacij (MCM – Major Congenital Malformations) v pediatrični populaciji (živi ali mrtvorojeni), ki je bila izpostavljena pregabalinu, v primerjavi z neizpostavljeno 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.

Pregabalina 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 spermijev, so bili zdravi moški izpostavljeni pregabalinu v odmerku 600 mg/dan. Po 3 mesecih zdravljenja, ni bilo vpliva na motiliteto spermijev.

Študija plodnosti na podganjih samicah je pokazala neželen vpliv na sposobnost razmnoževanja.

Študije plodnosti na podganjih samcih so pokazale neželen vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pregabalin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pregabalin 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 ali sodelujejo pri drugih potencialno nevarnih dejavnostih, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo sposobnost za izvajanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Klinični program je zajel več kot 8.900 bolnikov, izpostavljenih pregabalinu, od teh je bilo več kot 5.600 vključenih v dvojno slepa, s placebom primerjana preskušanja. Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta bili omotica in somnolence. Neželeni učinki so bili po navadi blagi do zmerni. V vseh primerjanih študijah je bil delež bolnikov, pri katerih so zaradi neželenih učinkov ukinili zdravljenje, 12 % pri bolnikih, ki so dobivali pregabalin, in 5 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila izključitev iz skupin, zdravljenih s pregabalinom, sta bili omotica in somnolence.

V spodnji preglednici 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 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 s 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	Neželene reakcije
Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	<i>preobčutljivost</i>
Redki	<i>angioedem, alergijska reakcija</i>
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	zvečan apetit
Občasni	anoreksija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, zmanjšanje libida
Občasni	halucinacije, napad panike, nemir, vznemirjenost, depresija, potrtost, vzneseno razpoloženje, <i>agresija</i> , nihanje razpoloženja, depersonalizacija, težave pri iskanju besed, nenormalne sanje, zvečan libido, anorgazmija, apatija

Redki	dezinhibicija, samomorilno vedenje, samomorilno razmišljanje
Neznana	<i>odvisnost od zdravila</i>
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	omotica, somnolenca, glavobol
Pogosti	ataksija, motena koordinacija, tremor, disartrija, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezija, hipestezija, sedacija, motnje ravnotežja, letargija
Občasni	sinkopa, stupor, mioklonus, <i>izguba zavesti</i> , psihomotorična hiperaktivnost, diskinezija, posturalna omotica, intencijski tremor, nistagmus, kognitivna motnja, <i>poslabšanje mentalnih sposobnosti</i> , motnja 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 periferne vida, motnje vida, otekanje oči, defekti vidnega polja, zmanjšana ostrina vida, bolečine v očeh, astenopija, fotopsija, suhe oči, močnejše solzenje, draženje oči
Redki	<i>izguba vida</i> , keratitis, oscilopsija, spremenjeno vidno zaznavanje globine, midriaza, strabizem, svetlost pri gledanju
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vrtočlavica
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, zamašen nos, rinitis, smrčanje, 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, napihnjenost trebuha, 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>toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, hladen znoj</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	krč mišic, artralgijska bolečina v hrbtu, bolečina v udih, spazem v vratu
Občasni	otekanje sklepov, mialgija, trzanje mišic, bolečina v vratu, togost mišic
Redki	rabdomioliza
Bolezni sečil	
Občasni	urinska inkontinenca, disurija
Redki	odpoved ledvic, oligurija, <i>retencija urina</i>
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	erektilna disfunkcija
Občasni	spolna disfunkcija, zapoznela ejakulacija, dismenoreja, bolečina 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	zvečana telesna teža
Občasni	povečana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi, povečana vrednost glukoze v krvi, zmanjšano število trombocitov, povečana vrednost kreatinina v krvi, zmanjšana vrednost kalija v krvi, zmanjšana telesna masa
Redki	zmanjšano število 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, diareja, gripozni sindrom, krči, živčnost, depresija, samomorilne misli, bolečine, hiperhidroza in omotica. Ti simptomi lahko kažejo na odvisnost zdravila. Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Kar zadeva prekinitev dolgotrajnega zdravljenja s pregabalinom, podatki kažejo, da sta incidenca 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

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

V obdobju trženja so ob prevelikem odmerjanju pregabalina najpogosteje poročali o neželenih učinkih, med katerimi so bile somnolenca, zmedenost, vznemirjenost in nemir.

Poročali so tudi o epileptičnih napadih.

Redko so poročali o primerih kome.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gabapentinoidi, oznaka ATC: N02BF02.

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 pri bolnikih z diabetično nevropatijo, postherpetično nevralgijo in poškodbo hrbtenjače. Učinkovitosti niso raziskovali v drugih modelih nevropatske bolečine.

Pregabalin so preučevali v 10 primerjanih kliničnih preskušanjih v trajanju do 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 do 12 tednov so tako pri periferni kot centralni nevropatski bolečini že do konca prvega tedna opazili zmanjšanje bolečine, ki se je ohranilo ves čas zdravljenja.

V primerjanem kliničnem preskušanju pri bolnikih s periferno nevropatsko bolečino je 35 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo, imelo za 50 % boljši rezultat v točkovanju bolečine. Pri bolnikih, ki niso izkusili somnolence, so takšno izboljšanje opazili pri 33 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so izkusili somnolenco, se je na zdravljenje odzvalo 48 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V primerjanem kliničnem preskušanju pri bolnikih s centralno nevropatsko bolečino je 22 % bolnikov, ki so prejeli pregabalin, in 7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, imelo za 50 % boljši rezultat v točkovanju bolečine.

Epilepsija

Dodatno zdravljenje

Pregabalin so preučevali v 3 primerjanih kliničnih preskušanjih, ki so trajala 12 tednov z odmerjanjem

dvakrat ali trikrat na dan. Varnost in učinkovitost pri odmerjanju dvakrat in trikrat na dan sta bili podobni.

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 dve enoletni odprti študiji varnosti pri 54 in 431 pediatričnih bolnikih z epilepsijo, starih od 3 mesecev do 16 let, kažejo, da so opazili neželene učinke – pireksijo in okužbe zgornjih dihal – pogostejše 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 prejemali pregabalin 2,5 mg/kg/dan (največ 150 mg/dan), pregabalin 10 mg/kg/dan (največ 600 mg/dan), ali placebo. Delež preizkušancev z vsaj 50 % zmanjšanjem pogostosti parcialnih napadov v primerjavi z izhodiščem je bil pri preizkušanih, ki so prejemali pregabalin v odmerku 10 mg/kg/dan, 40,6 % ($p = 0,0068$ v primerjavi s placebom), pri preskušanih, ki so prejemali pregabalin v odmerku 2,5 mg/kg/dan, 29,1 % ($p = 0,2600$ v primerjavi s placebom) in pri tistih, ki so prejemali 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 preskušanih 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 prejemale 5 mg/kg/dan pregabalina, 38,9 % pri skupini, ki je prejemale 10 mg/kg/dan pregabalina, in 41,7 % pri skupini, ki je prejemale placebo.

Monoterapija (na novo diagnosticirani bolniki)

Pregabalin so preučevali v enem primerjanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 56 tednov, z odmerjanjem dvakrat na dan. Glede na končni cilj, 6 mesecev brez pojavljanja epileptičnih napadov, pregabalin ni bil ne-inferioren lamotriginu. Pregabalin in lamotrigin sta bila podobno varna in dobro prenašana.

Generalizirana anksiozna motnja

Pregabalin so preučevali v 6 primerjanih preskušanjih, ki so trajala od 4 - 6 tednov, v študiji pri starejših bolnikih, ki je trajala 8 tednov, ter v dolgoročni študiji preprečevanja relapsa s 6-mesečno dvojno slepo fazo preprečevanja relapsa.

Olajšanje simptomov GAD na podlagi ocenjevalne lestvice HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) so opazili do konca prvega tedna zdravljenja.

V primerjanih kliničnih preskušanjih (ki so trajala od 4 - 8 tednov) se je pri 52 % bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, in pri 38 % bolnikov, ki so prejemali placebo, skupna ocena po HAM-A izboljšala za najmanj 50 % od izhodiščne vrednosti do končnega cilja.

V primerjanih preskušanjih je o zamegljenem vidu poročalo več bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo; med nadaljnjo uporabo zdravila 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 primerjanih kliničnih preskušanjih izvedli pri več kot 3.600 bolnikih. Med temi bolniki so zmanjšanje ostrine vida ugotovili pri 6,5 % bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, in pri 4,8 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Spremembe vidnega polja so odkrili pri 12,4 % bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, in pri 11,7 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Fundoskopske spremembe so ugotovili pri 1,7 % bolnikov, zdravljenih s pregabalinom, 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 enkratnega odmerka kot po uporabi več odmerkov. Ocenjena biološka uporabnost pregabalina po peroralni uporabi je ≥ 90 % in ni odvisna od odmerka. Po uporabi ponavljajočih se odmerkov je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 24 do 48 urah. Hitrost absorpcije pregabalina se zmanjša, če je uporabljen s hrano, kar privede do zmanjšanja $C_{\max}$ za približno 25–30 % in podaljšanja $t_{\max}$ na približno 2,5 ure. Vendar jemanje pregabalina s hrano nima klinično pomembnega vpliva na obseg 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 ljudeh je navidezni volumen porazdelitve pregabalina po peroralni uporabi približno 0,56 l/kg. Pregabalin ni vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Pregabalin se pri ljudeh presnavlja v zanemarljivo majhni meri. Po odmerku radioaktivno označenega pregabalina so približno 98 % v urinu izločene radioaktivnosti pripisali nespremenjenemu pregabalinu. N-metilirani derivat pregabalina, ki je glavni presnovek pregabalina v urinu, je predstavljal 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). 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 med posamezniki so majhne (< 20 %). Farmakokinetiko po več odmerkih je mogoče napovedati iz podatkov za enkratni odmerek. Zato plazemskih koncentracij pregabalina ni potrebno rutinsko spremljati.

Spol

Klinična preskušanja kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na koncentracije 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 koncentracije pregabalina v plazmi zmanjšajo 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 niso izvedli. Ker se pregabalin ne presnavlja v pomembni meri in se izloča pretežno kot nespremenjeno zdravilo v urin, ni pričakovati, da bi okvara jeter pomembno vplivala na koncentracije pregabalina v plazmi.

Pediatrična populacija

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

Po peroralni uporabi pregabalina pri pediatričnih bolnikih na tešče je bil čas do največje 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 vsaki od starostnih skupin večala linearno z večanjem odmerka. Vrednost AUC je bila pri pediatričnih bolnikih, lažjih od 30 kg, za 30 % nižja zaradi povečanega očistka, prilagojenega telesni teži, ki je bil pri teh bolnikih 43 %, v primerjavi z bolniki s telesno težo 30 kg ali več.

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

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bil kreatininski očistek pomembna sopspremenljivka peroralnega očistka pregabalina, da je bila telesna teža pomembna sopspremenljivka navideznega peroralnega volumna porazdelitve pregabalina in da so bila ta razmerja podobna pri pediatričnih in odraslih bolnikih.

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

Starejši

Očistek pregabalina se s starostjo po navadi zmanjšuje. To zmanjšanje peroralnega očistka pregabalina je skladno z zmanjšanjem očistka kreatinina, povezanega z naraščajočo starostjo. Pri bolnikih, ki imajo s starostjo zmanjšano delovanje ledvic, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka pregabalina (glejte poglavje 4.2, preglednico 1).

Doječe matere

Farmakokinetiko pregabalina v odmerku 150 mg na 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. Pregabalin se je izločal v materino mleko s koncentracijami v dinamičnem ravnovesju, ki so bile približno 76 % tistim v materini plazmi.

Ocenjeni odmerek iz materinega mleka (ob predpostavljenem povprečnem vnosu mleka 150 ml/kg/dan) pri otroku matere, ki prejema odmerek 300 mg/dan, bi bil 0,31 mg/kg/dan, pri otroku matere, ki prejema največji odmerek 600 mg/dan, pa bi bil 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 farmakoloških raziskavah varnosti na živalih so le-te pregabalin v klinično pomembnih odmerkih dobro prenašale. V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in opicah so opažali učinke na osrednje živčevje, vključno s hipoaktivnostjo, hiperaktivnostjo in ataksijo. Po dolgotrajnih izpostavljenostih pregabalinu, ki so bile večje ali enake 5-kratni povprečni človeški izpostavljenosti pri največjem priporočenem kliničnem odmerku, so opazili povečano pojavnost atrofije retine, ki je sicer pogosta pri starejših albino podganah.

Pregabalin ni bil teratogen pri miših, podganah ali kuncih. Fetotoksični učinki so se pri podganah in kuncih pojavili šele pri izpostavljenosti, ki je bila zadosti večja od izpostavljenosti pri ljudeh. V raziskavah prednatalne/postnatalne toksičnosti je pregabalin povzročil razvojno toksičnost za potomstvo podgan pri izpostavljenostih, ki so bile nad 2-kratno največjo priporočeno izpostavljenostjo pri ljudeh.

Neželene učinke na plodnost pri podganih samcih in samicah so opazili le pri izpostavljenosti, ki je

bila zadosti večja od terapevtske izpostavljenosti. Neželeni učinki na moške spolne organe in na parametre sperme so bili reverzibilni in so se pojavili samo pri izpostavljenosti, ki je bila zadosti večja od terapevtske izpostavljenosti ali pa so bili povezani s spontanim degenerativnim procesom v spolnih organih pri podganjih samcih. Zato smatrajo, da imajo ti vplivi majhen kliničen pomen ali nimajo kliničnega pomena.

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

Dvoletne študije kancerogenosti s pregabalinom so bile narejene na miših in podganah. Pri podganah niso opazili nobenega tumorja pri izpostavljenostih, ki so bile do 24-kratne povprečni človeški izpostavljenosti pri največjem priporočenem kliničnem odmerku 600 mg/dan. Pri miših niso opazili povečane pojavnosti tumorjev pri izpostavljenosti, podobni povprečni izpostavljenosti pri ljudeh, so pa pri večjih izpostavljenostih 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 maloštevilni podatki dolgotrajnih študij, te spremembe trombocitov niso prisotne pri podganah niti pri ljudeh. Ni podatkov, ki bi kazali na povezano tveganje za ljudi.

Pri mladih podganah se tipi toksičnosti ne razlikujejo kvalitativno od tistih, opaženih pri odraslih podganah. Vendar pa so mlade podgane bolj občutljive. Pri terapevtskih izpostavljenostih so opazili klinične znake na osrednjem živčnem sistemu, in sicer hiperaktivnost in bruksizem ter nekatere spremembe v rasti (prehodna supresija pridobivanja na telesni teži). Pri 5-kratni človeški terapevtski izpostavljenosti so opazili učinke na estrusni cikel. Pri mladih podganah so od 1 do 2 tedna po izpostavljenosti, ki je bila večja od dvakratne človeške terapevtske izpostavljenosti, opazili zmanjšan odziv na slušni dražljaj. Devet tednov po izpostavljenosti učinek ni bil več opazen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

koruzni škrob
laktoza monohidrat
smukec

Trda kapsula:

Telo kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)
natrijev lavrilsulfat
prečiščena voda

Pokrov 75 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)
patentno modro V (E 131)
natrijev lavrilsulfat
prečiščena voda

Pokrov 150 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)
natrijev lavrilsulfat
prečiščena voda

Pokrov 300 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E 171)
eritrozín (E 127)
karmozín (E 122)
briljantno modro FCF (E 133)
natrijev lavrilsulfat

prečiščena voda

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

PVC/Al pretisni omoti in PVC/PVDC/Al pretisni omoti, ki vsebujejo 14, 21, 30, 56, 84, 100 ali 112 kapsul.

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

MEDOCHEMIE LTD, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Ciper

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

H/19/02675/001-042

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. 12. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 09. 12. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 4. 2024