

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lyrica 20 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 20 mg pregabalin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 1,3 mg methylparahydroxybenzoat (E218) og 0,163 mg propylparahydroxybenzoat (E216).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Neuropatiske smerter

Lyrica er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

Epilepsi

Lyrica er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

Generaliseret angst

Lyrica er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis er 150-600 mg (7,5-30 ml) dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

Neuropatiske smerter

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg (7,5 ml) dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg (15 ml) dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg (30 ml) dagligt efter yderligere 7 dage.

Epilepsi

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg (7,5 ml) dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg (15 ml) dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg (30 ml) dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

Generaliseret angst

Dosis er 150-600 mg (7,5-30 ml) dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg (7,5 ml) dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg (15 ml) dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg (22,5 ml) dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg (30 ml) dagligt.

Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{alder}(\text{år})] \times \text{vægt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin} (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ for kvinder})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50% af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 – 50 (1,25-2,5 ml)	150 (7,5 ml)	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	Engangsdosis ⁺

* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

⁺ Supplerende dosis er en enkelt tillægsdosis.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lyriceas sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Lyricea kan tages med eller uden mad.

Lyricea er kun til oral anvendelse.

Hver pakning indeholder en gradueret oral sprøjte og en tryk-iflaskeadapter (PIBA). Se pkt. 6.6 for information om administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphe og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarphe, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

Seponering af andre antiepileptika

Der er utilstrækkelige data vedrørende seponering af andre antiepileptika, efter der er opnået anfaldskontrol med pregabalin som tillægsbehandling, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

Seponeringssymptomer

Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose, svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan være reversibel ved seponering af behandlingen.

Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

Respirationsdepression

Der er rapporteret om svær respirationsdepression i relation til brug af pregabalin. Patienter med kompromitteret åndedrætsfunktion, respiratorisk eller neurologisk lidelse, nedsat nyrefunktion, samtidig brug af CNS-deprimerende midler og ældre kan have en øget risiko for at få denne alvorlige bivirkning. Det kan være nødvendigt med dosisjusteringer til disse patienter (se pkt. 4.2).

Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

Samtidig brug af opioider

Der tilrådes forsigtighed, når pregabalin ordineres samtidig med opioider, grundet risikoen for CNS-depression (se pkt. 4.5). I et case-kontrol-studie med opioidbrugere havde patienter, der tog pregabalin samtidig med et opioid, øget risiko for opioidrelateret død sammenlignet med brug af opioider alene (justeret odds ratio [aOR], 1,68 [95 % CI, 1,19 til 2,36]). Denne øgede risiko blev set ved lave doser af pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 til 2,22]) og der var en tendens til en større risiko ved høje doser pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 til 5,06]).

Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug og afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

Hjælpemidler, der kan give overfølsomhedsreaktioner

Lyrica oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, som kan give overfølsomhedsreaktioner (muligvis forsinkede).

Natriumindhold

Lyrica indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) pr. maksimale daglige dosis på 600 mg (30 ml).

Patienter på natriumrestriktiv diæt kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2% af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

In vivo studier og populations farmakokinetiske analyser

Følgelig har *in vivo studier* ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

Orale kontrceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontrceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol påvirker ikke *steady state* farmakokinetikken af nogen af stofferne.

Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potentielt forstærke virkningerne af ethanol og lorazepam.

Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt, koma og dødsfald hos patienter, der tager pregabalin og opioider og/eller andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder.

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Lyrica bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med pregabalin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning af barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk studie, udført for at vurdere pregabalins indvirkning på sperms motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist negative virkninger på reproduktion. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist negative virkninger på reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lyrica påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Lyrica kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede studier. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel lette til moderate. I de kontrollerede studier udgik 12% af patienterne, der fik pregabalin, og 5% af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældne ($< 1/10.000$)), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og/eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

Tabel 2. Bivirkninger ved pregabalin

Organklasse	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Nasopharyngitis.
Blod- og lymfesystem	
Ikke almindelig	Neutropeni.
Immunsystemet	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Øget appetit.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
Psykkiske forstyrrelser	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.

Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.
Sjælden	Impulsivitet.
Nervesystemet	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
Øjne	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphe, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
Øre og labyrinth	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
Hjerte	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
Ikke kendt	Respirationsdespression
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytksekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, <i>kløe</i> .
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
Knogler, led, muskler og bindevæv	

Organklasse	Bivirkning
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Erektile dysfunktion.
Ikke almindelig	Seksuel dysfunktion, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenoré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
Undersøgelser	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, vægttab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose, svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i fem pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter i alderen 4-16 år, n=295; effekt- og sikkerhedsstudie af 14 dages varighed hos patienter i alderen fra 1 måned til under 4 år, n=175; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og to 1-års åbne opfølgende sikkerhedsstudier, n=54 og n=431), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis. De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret i studiet af 14 dages varighed med behandling med pregabalin, var søvnighed, øvre luftvejsinfektioner og pyreksi (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2, tabel 1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ($\alpha_2\text{-}\delta$ protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Neuropatiske smerter

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarvskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50% forbedring i smertescore, hos 35% af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18% af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33% af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18% af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48% på pregabalin og 16% på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50% forbedring i smertescore, hos 22% af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7% af patienterne behandlet med placebo.

Epilepsi

Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald,

var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år og et placebokontrolleret studie af 14 dages varighed med 175 pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned til under 4 år, som blev udført for at vurdere effekt og sikkerhed af pregabalin som tillægsbehandling ved behandling af partielle anfald og to åbne sikkerhedsstudier af 1 års varighed med henholdsvis 54 og 431 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter (i alderen fra 4-16 år) behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgspatienter med mindst 50% reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6% af de forsøgspatienter, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1% af de forsøgspatienter, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ($p=0,2600$ versus placebo) og 22,6% af dem, der fik placebo.

I det placebokontrollerede studie af 14 dages varighed blev pædiatriske patienter (i alderen fra 1 måned til under 4 år) behandlet med pregabalin 7 mg/kg/dag, pregabalin 14 mg/kg/dag, eller placebo. Median 24 timers anfaldshyppighed ved baseline og ved sidste besøg var henholdsvis 4,7 og 3,8 for pregabalin 7 mg/kg/dag, 5,4 og 1,4 for pregabalin 14 mg/kg/dag og 2,9 og 2,3 for placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dag reducerede væsentligt den log-transformerede hyppighed af partielle anfald versus placebo ($p=0,0223$); pregabalin 7 mg/kg/dag viste ingen forbedring i forhold til placebo.

I et 12-ugers placebokontrolleret studie blev 219 forsøgspersoner med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) (i alderen 5-65 år, hvoraf 66 var i alderen 5-16 år) givet pregabalin 5 mg/kg/dag (maks. 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (maks. 600 mg/dag) eller placebo som supplerende behandling. Andelen af forsøgspersoner med mindst en 50 % reduktion i antallet af PGTC-anfald var henholdsvis 41,3 %, 38,9 % og 41,7 % for pregabalin 5 mg/kg/dag, pregabalin 10 mg/kg/dag og placebo.

Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6 måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

Generaliseret angst

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52% af patienterne behandlet med pregabalin og 38% af patienterne på placebo mindst en 50% forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet funduskopi) blev udført på over 3600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5% af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8% af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4% af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7% af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7% af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1% af placebobehandlede patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pregabalins *steady state* farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være $\geq 90\%$, og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås *steady state* indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter $C_{\max}$ med ca. 25-30% og en forsinkelse i $t_{\max}$ på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

Fordeling

Prækliniske studier har vist, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Det er vist, at pregabalin passerer placenta hos rotter og findes i mælken hos diegivende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98% af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9% af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2, tabel 1).

Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ($< 20\%$). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkelt-dosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

Køn

Kliniske studier tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportional med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50%). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2, tabel 1).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske studier på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

C_{max} - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Ældre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, tabel 1).

Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i modermælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76% af koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7% af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser ≥ 5 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser > 2 gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rodden. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hængiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Natriumdihydrogenphosphat, vandfri
Dinatriumphosphat, vandfri (E339)
Sucralose (E955)
Kunstig jordbærsmag [indeholder små mængder ethanol (alkohol)]
Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En karton indeholder en hvid højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med et polyethylen-foret låg med 473 ml oral opløsning. Kartonen indeholder også en gennemsigtig polyethylen-indpakning med en 5 ml gradueret oral sprøjte og en tryk-i-flaskeadapter (PIBA).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Administrationsmetode

1. Åbn flasken. I forbindelse med ibrugtagning sættes tryk-i-adaptoren (PIBA) i flasken (figur 1 og 2).
2. Sæt sprøjten i PIBA og træk den nødvendige mængde ud af den vendte flaske (figur 3 og 4).
3. Vend flasken om i opret stilling og tag den fyldte sprøjte ud (figur 5 og 6).
4. Tøm indholdet af sprøjten i munden (figur 7). Gentag trin 2 og 4 efter behov for at opnå den nødvendige dosis (tabel 3).
5. Rens sprøjten og sæt låget på flasken (PIBA bliver siddende) (figur 8 og 9).



Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6



Figur 7



Figur 8



Figur 9

Tabel 3. Optrækning med oral sprøjte af ordineret dosis af Lyrica

Lyrica dosis (mg)	Total opløsning volume (ml)	Første optrækning (ml)	Anden optrækning (ml)	Tredje optrækning (ml)
25	1,25	1,25	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig
50	2,5	2,5	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig
75	3,75	3,75	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig
100	5	5	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig
150	7,5	5	2,5	Ikke nødvendig
200	10	5	5	Ikke nødvendig
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/279/044

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. juli 2004
Dato for seneste fornyelse: 6. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. marts 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.