

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 25 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 35 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílé, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 25“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz body 4.4 a 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\text{x } 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

#### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

#### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

#### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

#### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

#### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalín hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalín s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalínu.

### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalín se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza

ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalínu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalínu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalínu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenční třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojitě vidění

Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmy, bolesti šíje
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kaliumu v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti



Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpurných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

## Epilepsie

### Přídavná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

### Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojité zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{\max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{\max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči,

tvoril 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalinem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity, způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myší nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myší zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 21, 56, 84, 100 nebo 112 (2 x 56) tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolka v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/001-005  
EU/1/04/279/026  
EU/1/04/279/036

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení registrace: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 50 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 50 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 70 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílé, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 50“ na těle tobolky. Tělo tobolky je rovněž označené černým proužkem.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$\text{CL}_{\text{Cr}}(\text{ml}/\text{min}) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol}/\text{l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

##### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

##### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

##### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

##### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

##### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

##### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

##### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.



### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalinu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalinu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenční třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, asthenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>

**Poruchy ucha a labyrintu**

Časté Vertigo  
Méně časté Hyperacusis

**Srdeční poruchy**

Méně časté Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně  
Vzácné Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie  
Četnost není známa *Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu*

**Cévní poruchy**

Méně časté Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze  
Vzácné Pocit chladných končetin

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté Dušnost, sucho v nose  
Vzácné Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání  
Četnost není známa *Plicní edém*

**Gastrointestinální poruchy**

Časté Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence  
Méně časté Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech  
Vzácné Ascites, pankreatitis, dysfagie  
Četnost není známa *Otok jazyka, průjem, nauzea*

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté Papulární vyrážka, hyperhidróza  
Vzácné Urtikárie, studený pot  
Četnost není známa *Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus*

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost  
Vzácné Rhabdomyolýza, cervikální spasmy, bolesti šíje

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté Inkontinence moči, dysurie  
Vzácné Selhání ledvin, oligurie  
Četnost není známa *Retence moči*

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Časté Erektální dysfunkce  
Méně časté Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce  
Vzácné Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů  
Četnost není známa *Gynekomastie*

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky  
Méně časté Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka  
Vzácné Generalizovaný otok, horečka  
Četnost není známa *Otok obličeje*

**Vyšetření**

Časté Zvýšení hmotnosti  
Méně časté Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček  
Vzácné Zvýšení glykemie, pokles hladiny kaliumu v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

###### Epilepsie

###### Přídatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojíte zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

#### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

#### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plasmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plasmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plasmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plasmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myši, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence

hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolky:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 21, 56, 84 nebo 100 tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolka v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/006-010  
EU/1/04/279/037

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 8,25 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílooranžová, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 75“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

#### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

#### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

#### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

#### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

#### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto

pacientů je nutné užívat pregabalín s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalínu.

#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné pacienty monitorovat pro příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalín se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalínem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamem. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalínu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalínu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalínu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestzie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenzivní třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojitě vidění

Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmus, bolesti šíje
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Erektivní dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti



Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

#### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

### Epilepsie

#### Přídavná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

#### Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojité zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{\max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{\max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči,

tvoril 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalinem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myší nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myší zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Čištěná voda

Červený oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust:

Šelak

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 56, 100 nebo 112 (2 x 56) tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolka v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
HDPE lahvička obsahující 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/011-013  
EU/1/04/279/027  
EU/1/04/279/030  
EU/1/04/279/038

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 100 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 100 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 11 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Oranžová, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 100“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

##### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

##### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

##### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

##### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

##### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

##### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřípce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

##### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.



#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalinu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalinu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada,
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenční třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojitě vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>

**Poruchy ucha a labyrintu**

Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis

**Srdeční poruchy**

Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>

**Cévní poruchy**

Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>

**Gastrointestinální poruchy**

Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hystezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmus, bolesti šíje

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>

**Vyšetření**

Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máslé ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

##### Epilepsie

###### Přídatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojité zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

#### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

#### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plasmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plasmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plasmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plasmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myši, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence

hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 21, 84 nebo 100 tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolek v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/014-016  
EU/1/04/279/39

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 16,50 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 150“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

#### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

#### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

#### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

#### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

#### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

#### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalín hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalín s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalínu.

### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalín se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza

ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalínu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalínu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalínu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placeba a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenzivní třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>

<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmy, bolesti šíje
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti



Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpurných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

## Epilepsie

### Přídavná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

### Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojité zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{\max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{\max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalicou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči,

tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalinem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalinu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myší nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myší zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalinu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 56, 100 nebo 112 (2 x 56) tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolka v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
HDPE lahvička obsahující 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/017-019  
EU/1/04/279/028  
EU/1/04/279/031  
EU/1/04/279/040

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 200 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 200 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 22 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Světle oranžová, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 200“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

##### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

##### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

##### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

##### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

##### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

##### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

##### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, pocení a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

##### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.



#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat jestli nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné perorální podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalinu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalinu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenční třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojitě vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit úpravy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>

**Poruchy ucha a labyrintu**

Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis

**Srdeční poruchy**

Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>

**Cévní poruchy**

Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>

**Gastrointestinální poruchy**

Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmus, bolesti šíje

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Časté	Erektilní dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>

**Vyšetření**

Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

###### Epilepsie

Přídatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojíte zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

#### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{\max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{\max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

#### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plasmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plasmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plasmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plasmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myši, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence

hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 21, 84 nebo 100 tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolek v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/020-022  
EU/1/04/279/041

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 225 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 225 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 24,75 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílooranžová, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 225“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně pod dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min/)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

#### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

#### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

#### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

#### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

#### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

#### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, pocení a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů

se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.

#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalinu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalinu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalinu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalinu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat jestli nevykazuje známky zneužívání pregabalinu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalinu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamem. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalínu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalínu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalínu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placeba a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenzivní třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení,
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>

<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmy, bolesti šíje
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Erektivní dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka,
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>



<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kaliumu v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### 4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalínem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalín, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

#### Mechanismus účinku

Pregabalín se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalín byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalínem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalínem a

18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

### Epilepsie

Přidatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojitě zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce

laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalínu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalínu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalínu, hlavní metabolit pregabalínu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatální

a postnatální toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalinu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalinu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolky:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 56 nebo 100 tvrdých tobolek.

100 x 1 tvrdá tobolka v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/033 – 035

EU/1/04/279/042

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004

Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

### Pomocné látky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 33 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílooranžová, s černým potiskem „Pfizer“ na víčku a „PGN 300“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek.

V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz bod 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen k perorálnímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

##### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

##### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

##### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

##### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

##### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

##### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

##### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, pocení a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

##### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.



#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalínu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalínu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalínu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat jestli nevykazuje známky zneužívání pregabalínu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Intolerance laktosy

Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy či galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalinu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalinu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenční třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojitě vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>

**Poruchy ucha a labyrintu**

Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis

**Srdeční poruchy**

Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>

**Cévní poruchy**

Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>

**Gastrointestinální poruchy**

Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmus, bolesti šíje

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>

**Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů**

Časté	Erektilní dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>

**Vyšetření**

Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máslé ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

##### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalinem a 18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

##### Epilepsie

###### Přídatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojitě zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

#### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

#### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin).

Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plasmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plasmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plasmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plasmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myši, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence

hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Mastek

#### Obal tobolek:

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Čištěná voda  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust:

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 14, 56, 100 nebo 112 (2 x 56) tvrdých tobolek.  
100 x 1 tvrdá tobolek v PVC/Al perforovaném jednodávkovém blistru.  
HDPE lahvička obsahující 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/023-025  
EU/1/04/279/029  
EU/1/04/279/032

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lyrica 20 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje pregabalinum 20 mg.

### Pomocné látky:

Jeden mililitr obsahuje 1,3 mg methylparabenu (E218) a 0,163 mg propylparabenu (E216).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok  
Čirá bezbarvá tekutina

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Neuropatická bolest

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

#### Epilepsie

Přípravek Lyrica je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Lyrica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg (7,5 – 30 ml) denně rozdělené buď do dvou nebo tří dávek.

#### Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg (7,5 ml) denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg (15 ml) denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg (30 ml) denně.

#### Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg (7,5 ml) denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg (15 ml) denně. Maximální dávky 600 mg (30 ml) denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg (7,5 - 30 ml) denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg (7,5 ml) denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg (15 ml) denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg (22,5 ml) denně. Maximální dávky 600 mg (30 ml) denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

#### Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz body 4.4 a 4.8).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub>), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tab. 1).

Tab. 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	2x nebo 3x denně
≥30 – <60	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	2x nebo 3x denně
≥15 – <30	25 – 50 (1,25 – 2,5 ml)	150 (7,5 ml)	1x nebo 2x denně
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	jedna dávka <sup>+</sup>

\*Celková denní dávka (mg/den) by měla být rozdělena podle dávkovacího režimu

<sup>+</sup>Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz pacienti s poškozením ledvin).

#### Způsob podání

Přípravek Lyrica lze užívat s jídlem i bez jídla.

Přípravek Lyrica je určen pouze k perorálnímu podání.

S přípravkem jsou dodávány perorální stříkačka a adaptér k nasazení na lahvičku.

Pro informace o podání přípravku viz bod 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Pacienti s diabetes

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie.

#### Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

#### Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto by pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

#### Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, zastřené vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

#### Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

#### Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

#### Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, pocení a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů

se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.

#### Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalinu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalinu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalinu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Závislost

Byly hlášeny případy zneužití pregabalinu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje známky zneužívání pregabalinu.

#### Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

#### Pomocné látky, které mohou způsobit alergické reakce

Přípravek Lyrica perorální roztok obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergické reakce (i opožděně).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protože pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2% dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

#### In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulín, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalinu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

#### Léčivé přípravky s vlivem na CNS

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamem. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalínu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící CNS zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

#### Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku užívat účinnou antikoncepci

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Lyrica užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

#### Kojení

Není známo, zda se pregabalin vylučuje do mateřského mléka. Byla však prokázána jeho přítomnost v mléce potkanů. Kojení proto během léčby pregabalinem není doporučováno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalínu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalínu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lyrica může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Lyrica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12% pacientů užívajících pregabalin a 5% pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placebo a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže pod „Četnost není známa“ kurzívou.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Četnost není známa	<i>Přecitlivělost, angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, předrážděnost, snížení libida, dezorientace, nespavost
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, povznesená nálada
Četnost není známa	<i>Agresivita</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závratě, somnolence
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, bolest hlavy
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, psychomotorická hyperaktivita, ageuzie, dyskineze, posturální závratě, intenzívný třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha řeči, hyporeflexie, hypoestezie, amnézie, hyperestezie, pocity pálení
Vzácné	Hypokineze, parosmie, dysgrafie
Četnost není známa	<i>Ztráta vědomí, mentální postižení, křeče, malátnost</i>

**Poruchy oka**

Časté	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	Poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie (subjektivní pocit únavy očí, slzení, bolesti hlavy), suché oči, zvýšené slzení
Vzácné	Ztráta periferního vidění, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, fotopsie, podráždění oka, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Četnost není známa	<i>Ztráta zraku, keratitis</i>

**Poruchy ucha a labyrintu**

Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperacusis

**Srdeční poruchy**

Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně
Vzácné	Sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová arytmie
Četnost není známa	<i>Městnavé srdeční selhání, prodloužení QT intervalu</i>

**Cévní poruchy**

Méně časté	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze
Vzácné	Pocit chladných končetin

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté	Dušnost, sucho v nose
Vzácné	Epistaxe, pocit sevření v hrdle, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání
Četnost není známa	<i>Plicní edém</i>

**Gastrointestinální poruchy**

Časté	Zvracení, sucho v ústech, zácpa, flatulence
Méně časté	Vzednutí břicha, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, dysfagie
Četnost není známa	<i>Otok jazyka, průjem, nauzea</i>

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté	Papulární vyrážka, hyperhidróza
Vzácné	Urtikárie, studený pot
Četnost není známa	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, pruritus</i>

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, svalové křeče, myalgie, artralgie, bolesti v zádech, bolesti končetin, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza, cervikální spasmy, bolesti šíje

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie
Četnost není známa	<i>Retence moči</i>

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Opožděná ejakulace, sexuální dysfunkce
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, bolesti prsů, dysmenorhea, zvětšení prsů
Četnost není známa	<i>Gynekomastie</i>

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté	Poruchy chůze, pocit opilosti, únava, periferní otoky, otoky
Méně časté	Pády, pocit tísně na prsou, astenie (subjektivní pocit slabosti, únavy), žízeň, bolest, zvláštní pocity, třesavka
Vzácné	Generalizovaný otok, horečka
Četnost není známa	<i>Otok obličeje</i>



<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, pokles počtu krevních destiček
Vzácné	Zvýšení glykemie, pokles hladiny kalia v krvi, pokles počtu leukocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hmotnosti

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

#### 4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalínem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakokinetická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

#### Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Neuropatická bolest

Účinnost pregabalínu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35% pacientů léčených pregabalínem a 18% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33% pacientů léčených pregabalínem a

18% pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48% a na placebo 16%.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22% pacientů léčených pregabalinem a 7% pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

### Epilepsie

Přidatná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojitě zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována po 1 týdnu – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52% pacientů léčených pregabalinem a 38% pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené fundoskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5% pacientů léčených pregabalinem a 4,8% pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4% pacientů léčených pregabalinem a 11,7% pacientů dostávajících placebo. Fundoskopické změny byly pozorovány u 1,7% pacientů léčených pregabalinem a 2,1% pacientů dostávajících placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

### Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu  $C_{max}$  přibližně o 25 – 30% a prodloužení  $T_{max}$  na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

### Distribuce v organismu

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce

laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalínu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalínu, přibližně 98% radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalínu, hlavní metabolit pregabalínu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9% podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

#### Eliminace z organismu

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Pacienti s poruchou funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Linearita/ nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (<20%). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

#### Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50%). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, Tab. 1).

#### Poruchy funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poškozenou funkcí jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, poškozená funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

#### Starší pacienti (nad 65 let věku)

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, Tab. 1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích se zvířaty byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínu na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatální

a postnatální toxicity, způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávka­m >2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalinu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity s potkany a myši. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalinu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Methylparaben (E218)  
Propylparaben (E216)  
Dihydrogenfosforečnan sodný  
Hydrogenfosforečnan sodný (E339)  
Sukralosa (E955)  
Jahodové aroma [obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu)]  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE lahev s PE uzávěrem, obsahující 473 ml perorálního roztoku, krabička. Krabička rovněž obsahuje průhledný PE obal, perorální stříkačku se stupnicí po 5ml a adaptér k nasazení na lahev (PIBA).

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Způsob podání:

1. Otevřete lahev a při prvním použití nasad'te adaptér (PIBA) (obr. 1 a 2).
2. Na adaptér nasad'te perorální stříkačku a z lahvičky natáhněte požadované množství (obr. 3 a 4).
3. Naplněnou stříkačku vyjměte z lahve ve svislé poloze (obr. 5 a 6).
4. Vyprázdněte obsah stříkačky do úst (obr. 7). Opakujte kroky 2 až 4 podle potřeby, než dosáhnete požadované dávky (tab. 2).
5. Vypláchněte stříkačku a uzavřete lahev (adaptér ponechte v lahvi) (obr. 8 a 9).



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

**Tabulka 2. Natažení požadované dávky přípravku Lyrica perorální stříkačkou**

<b>Dávka přípravku Lyrica (mg)</b>	<b>Celkové množství roztoku (ml)</b>	<b>První natažení stříkačky (ml)</b>	<b>Druhé natažení stříkačky (ml)</b>	<b>Třetí natažení stříkačky (ml)</b>
25	1,25	1,25	Není potřeba	Není potřeba
50	2,5	2,5	Není potřeba	Není potřeba
75	3,75	3,75	Není potřeba	Není potřeba
100	5	5	Není potřeba	Není potřeba
150	7,5	5	2,5	Není potřeba
200	10	5	5	Není potřeba
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/279/044

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6.7.2004  
Datum posledního prodloužení: 6.7.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

### Tobolky

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH,  
Betriebsstätte Freiburg,  
Mooswaldallee 1,  
D-79090 Freiburg,  
Německo

### Perorální roztok

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### • Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### • Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je třeba je předložit současně.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal pro balení v blistru (14, 21, 56, 84 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 25 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 25 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých tobolek  
21 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
84 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/001-005  
EU/1/04/279/036

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 25 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Vnější obal vícedávkového balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (včetně části blue box)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 25 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vícedávkové balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/026

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Vícedávkové balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (bez části blue box) – 25 tvrdých tobolek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 25 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Součást vícedávkového balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/026

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 25 mg



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 21, 56 a 84 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 25 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 25 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Balení v blistru (14, 21, 56 a 84 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 50 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 50 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 50 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých tobolek  
21 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
84 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/006-010  
EU/1/04/279/037

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 50 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 21, 56 a 84 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 50 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 50 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v lahvičce pro tvrdé tobolky síly 75 mg - 200 tobolek

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

200 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/030

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal pro balení v blistru (14, 56 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 75 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/011-013  
EU/1/04/279/038

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 75 mg



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Vnější obal vícedávkového balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (včetně části blue box)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vícedávkové balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/027

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Vícedávkové balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (bez části blue box) – 75 tvrdých tobolek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Součást vícedávkového balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/027

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 75 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 56 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 75 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 75 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Balení v blistru (21, 84 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 100 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 100 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých tobolek  
84 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/014-016  
EU/1/04/279/039

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 100 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (21, 84 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 100 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 100 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v lahvičce (200) pro tvrdé tobolky síly 150 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

200 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal pro balení v blistru (14, 56 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 150 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/017-019  
EU/1/04/279/040

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 150 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Vnější obal vícedávkového balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (včetně části blue box)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vícedávkové balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/028

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Vícedávkové balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (bez části blue box) – 150 tvrdých tobolek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Součást vícedávkového balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/028

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 150 mg



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 56 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 150 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 150 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v blistru (21, 84 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 200 mg

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 200 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 200 mg.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 tvrdých tobolek  
84 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### **5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/020-022  
EU/1/04/279/041

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 200 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (21, 84 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 200 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 200 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v blistru (14, 56 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 225 mg

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 225 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 225 mg.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### **5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/033-035  
EU/1/04/279/042

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 225 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 56 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 225 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 225 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v lahvičce (200) pro tvrdé tobolky síly 300 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

200 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/032

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Balení v blistru (14, 56 a 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 300 mg

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých tobolek  
56 tvrdých tobolek  
100 tvrdých tobolek  
100 x 1 tvrdá tobolka

### **5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a děti dosah.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/023-025  
EU/1/04/279/043

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 300 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Vnější obal vícedávkového balení (2 x 56 tvrdých tobolek) v blistru (včetně části blue box)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vícedávkové balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/029

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Vícedávkové balení (2 x 56 tvrdých tobolek) - (bez části blue box) – 300 tvrdých tobolek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy: více údajů viz Příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Součást vícedávkového balení sestávající ze 2 balení, každé obsahuje 56 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zapečetěno výrobcem.  
Neužívejte, pokud je obal porušen.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/04/279/029

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 300 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

Balení v blistru (14, 56 nebo 100) a v perforovaném jednodávkovém blistru (100) pro tvrdé tobolky síly 300 mg.

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 300 mg tvrdé tobolky  
Pregabalinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ltd. (logo držitele rozhodnutí o registraci)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 20 mg/ml perorální roztok  
pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden mililitr roztoku obsahuje pregabalinum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje E216 (propylparaben) a E218 (methylparaben): více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

473 ml perorálního roztoku, 5ml perorální stříkačka, adaptér k nasazení na lahev (PIBA)

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lyrica 20 mg/ml

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Lahev

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lyrica 20 mg/ml perorální roztok  
pregabalinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden mililitr roztoku obsahuje pregabalinum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tento přípravek obsahuje E216 (propylparaben) a E218 (methylparaben): více údajů viz Příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

473 ml perorálního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte Příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Lyrica 25 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 50 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 75 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 100 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 150 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 200 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 225 tvrdé tobolky**  
**Lyrica 300 tvrdé tobolky**  
**pregabalinum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Lyrica a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyrica užívat
3. Jak se přípravek Lyrica užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lyrica uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Lyrica a k čemu se používá**

Přípravek Lyrica patří do skupiny léků používaných v léčbě epilepsie, neuropatické bolesti a generalizované úzkostné poruchy (GAD) u dospělých.

**Periferní a centrální neuropatická bolest:** Lyrica se užívá v léčbě dlouhotrvající bolesti způsobené poškozením nervů. Periferní neuropatickou bolest může způsobit celá řada onemocnění, jako diabetes (cukrovka) nebo pásový opar. Bolest může být pocíťována jako horkost, pálení, tepání, vystřelování, bodání, ostrá bolest, svírání, žhavá bolest, brnění, snížená citlivost, píchání jehličkami apod. Periferní a centrální neuropatická bolest může rovněž vést ke změnám nálady, poruchám spánku, únavě a může mít dopad na tělesné a společenské fungování a celkovou kvalitu života.

**Epilepsie:** Lyrica se užívá v léčbě určitých forem epilepsie (záchvaty postihující nejdříve určitou část mozku, které se později mohou, ale nemusejí šířit do ostatních částí mozku) u dospělých osob. Váš lékař Vám předepíše přípravek Lyrica, aby Vám pomohl léčit epilepsii v případě, kdy Vaše současná léčba nedokáže zcela upravit Váš stav. Přípravek Lyrica byste měl/a užívat navíc k současné léčbě. Lyrica se neužívá samostatně, musíte ji vždy užívat v kombinaci s ostatními léky proti epilepsii.

**Generalizovaná úzkostná porucha:** Přípravek Lyrica se používá k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD). Příznakem generalizované úzkostné poruchy jsou dlouhodobá nadměrná úzkost a trápení, které lze jen těžko kontrolovat. Generalizovaná úzkostná porucha může také způsobit neklid nebo pocit napětí nebo podráždění, zvýšenou unavitelnost, potíže s koncentrací nebo pocit prázdnoty v hlavě, přecitlivělost, svalové napětí nebo poruchy spánku. Tyto stavy jsou odlišné od stresu a napětí běžného života.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyrica užívat

### Neužívejte přípravek Lyrica:

- jestliže jste alergický/á na pregabalin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

- Někteří pacienti užívající přípravek Lyrica hlásili příznaky nasvědčující alergické reakci. Tyto příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, stejně jako výsev kožní vyrážky. Zaznamenáte-li kteroukoli z těchto reakcí, kontaktujte ihned svého lékaře.
- Přípravek Lyrica způsobuje závratě a ospalost, což může zvýšit výskyt náhodných poranění (pádů) u starších pacientů. Proto byste měl/a být opatrný/á, dokud si nezvyknete na všechny účinky, které lék může mít.
- Přípravek Lyrica může způsobovat zastřené vidění, ztrátu zraku nebo jiné změny zraku, z nichž většina je přechodná. Zaznamenáte-li jakékoli změny zraku, kontaktujte ihned svého lékaře.
- U některých pacientů s diabetem (cukrovkou), kteří při léčbě pregabalinem přibývají na váze, může být nezbytné upravit jejich dávku antidiabetik.
- U pacientů s poraněním míchy se mohou některé nežádoucí účinky, jako je např. ospalost, vyskytovat častěji, protože tito pacienti mohou např. pro léčbu bolesti nebo zvýšeného napětí svalů užívat více léčivých přípravků, které mohou mít podobné nežádoucí účinky jako pregabalin. Závažnost těchto nežádoucích účinků se může při souběžném užívání zvyšovat.
- U některých pacientů užívajících přípravek Lyrica bylo hlášeno srdeční selhání; tito pacienti byly nejčastěji starší a trpěli srdečně-cévním onemocněním. **Před užitím tohoto léku informujte svého lékaře, pokud jste před zahájením léčby pregabalinem měl/a někdy dříve onemocnění srdce.**
- U několika pacientů léčených přípravkem Lyrica bylo hlášeno selhání ledvin. Pokud během léčby přípravkem Lyrica zaznamenáte sníženou frekvenci močení, informujte svého lékaře; přerušением léčby se může tento stav zlepšit.
- Malý počet pacientů léčených antiepileptiky jako je přípravek Lyrica měl myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Máte-li podobné myšlenky, kontaktujte ihned svého lékaře.
- Pokud je přípravek Lyrica podáván současně s léky, které mohou vyvolat zácpu (např. některé léky proti bolesti), může dojít k výskytu obtíží v trávicím traktu (např. zácpa, ucpaná nebo ochrnutá střeva). Informujte lékaře, zaznamenáte-li zácpu, zvláště máte-li k ní sklony.
- Před zahájením léčby tímto přípravkem byste měl/a svému lékaři sdělit, zda jste trpěl/a závislostí na alkoholu nebo lécích. Řekněte svému lékaři, pokud si myslíte, že potřebujete větší množství přípravku, než Vám bylo předepsáno.
- Během léčby přípravkem Lyrica nebo krátce po jeho vysazení byl hlášen výskyt křečí. Pokud se u Vás vyskytnou křeče, kontaktujte ihned svého lékaře.
- U některých pacientů, kteří užívali přípravek Lyrica a zároveň trpěli dalším onemocněním, byly hlášeny případy úbytku mozkových funkcí (encefalopatie). Řekněte svému lékaři, že trpíte jakýmkoli závažným onemocněním, včetně onemocnění jater a ledvin.

## **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících (do 18 let) nebyla dosud stanovena a proto se použití u této věkové skupiny nedoporučuje.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Lyrica:**

Předtím, než začnete užívat jakýkoliv nový lék současně s přípravkem Lyrica, oznamte to svému lékaři. Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Lyrica a některé jiné léky mohou na sebe vzájemně působit (interakce). Při užívání s určitými jinými léky může přípravek Lyrica zesilovat nežádoucí účinky, pozorované u těchto léků, včetně selhání dýchání a kómatu. Stupeň závratí, ospalosti a poklesu soustředěnosti se může zvýšit, pokud se přípravek Lyrica užívá současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími:

Oxykodon (používá se jako lék proti bolesti)

Lorazepam (používá se k léčbě úzkosti)

Alkohol

Přípravek Lyrica se může používat současně s perorálními antikoncepčními pilulkami.

## **Přípravek Lyrica s jídlem, pitím a alkoholem**

Tobolky přípravku Lyrica je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Při léčbě přípravkem Lyrica se nedoporučuje pít alkoholické nápoje.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Lyrica by se neměl užívat v těhotenství, pokud lékař neurčí jinak. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během léčby přípravkem Lyrica se nedoporučuje kojit, protože není známo, zda může být přípravek Lyrica přítomen v mateřském mléce. Předtím, než začnete užívat jakýkoliv lék během kojení, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Lyrica může způsobovat závratě, ospalost a snížení soustředěnosti. Neměl/a byste řídit motorová vozidla, obsluhovat stroje ani provádět jiné potenciálně nebezpečné činnosti, dokud si nebudete jist/a, že tento léčivý přípravek neovlivňuje Vaši schopnost provádět tyto činnosti.

## **Přípravek Lyrica obsahuje monohydrát laktosy**

Pokud Vám někdy lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, potom se předtím, než začnete užívat tento lék, poraďte se svým lékařem.

## **3. Jak se přípravek Lyrica užívá**

Vždy užívejte přípravek Lyrica přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí, jaká dávka léku je pro Vás vhodná.



Přípravek Lyrica je určen pouze k perorálnímu podání (k vnitřnímu užití).

**Periferní a centrální neuropatická bolest, epilepsie nebo generalizovaná úzkostná porucha:**

- Užívejte tablety v takovém počtu, jaký Vám předepsal lékař.
- Dávka, která je upravena pro Vás a podle Vašeho stavu, je obvykle mezi 150 mg a 600 mg každý den.
- Váš lékař Vám doporučí, abyste užíval/a přípravek Lyrica 2x nebo 3x denně. Při dávkování 2x denně užívejte přípravek 1x ráno a 1x večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Při dávkování 3x denně užívejte přípravek 1x ráno, 1x odpoledne a 1x večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Lyrica je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jste-li starší pacient (nad 65 let), užívejte přípravek v normálním dávkování, s výjimkou případu, kdy máte nemocné ledviny.

V případě, že máte nemocné ledviny, Vám lékař může předepsat jiné dávkovací schéma anebo dávku léku.

Tabletku spolkněte vcelku a zapijte ji vodou.

V léčbě přípravkem Lyrica pokračujte do té doby, než Vám Váš lékař doporučí, abyste ji ukončil/a.

**Jestliže jste užil/a více přípravku Lyrica, než jste měl/a**

Kontaktujte svého lékaře, případně jděte ihned na nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte s sebou krabičku nebo lahvičku od přípravku Lyrica. V důsledku užití více přípravku Lyrica než jste měl/a, se můžete cítit ospalý/á, zmatený/á, vzrušený/á nebo neklidný/á.

**Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Lyrica**

Je důležité, abyste užíval/a přípravek Lyrica tablety pravidelně každý den ve stejnou dobu. Pokud si zapomenete vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve poté, co si vzpomenete, pokud není právě čas vzít si další dávku léku. V takovém případě si vezměte další dávku léku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Lyrica**

Neukončujte užívání přípravku Lyrica, pokud Vám to lékař nedoporučí. Ukončení užívání přípravku Lyrica se provádí postupně, a to minimálně po dobu 1 týdne.

Měl/a byste si být vědom/a toho, že po ukončení dlouhodobé nebo krátkodobé léčby přípravkem Lyrica můžete zaznamenat některé nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnují: poruchy spánku, bolest hlavy, pocit na zvracení, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozitu, depresi, bolest, pocení a závratě. Tyto projevy se mohou vyskytnout častěji nebo jsou vážnější, pokud jste užíval/a přípravek Lyrica delší období.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta z 10 jsou uvedeny níže:**

- závratě, ospalost

**Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta ze 100 jsou uvedeny níže:**

- zvýšená chuť k jídlu
- pocit radostné nálady, zmatenost, dezorientace, změny zájmu o sex, podrážděnost
- poruchy pozornosti, nemotornost, zhoršení paměti, třes, obtíže při mluvení, pocity brnění, sedace, letargie, nespavost, únava, bolest hlavy
- rozmazané vidění, dvojitě vidění
- závratě, potíže s rovnováhou
- sucho v ústech, zácpa, zvracení, plynatost
- obtíže s erekcí
- otok celého těla, včetně končetin
- pocit opilosti, abnormální styl chůze
- přibývání na váze

**Méně časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta z 1000 jsou uvedeny níže:**

- ztráta chuti k jídlu, nízká hladina krevního cukru
- změny vnímání sebe sama, neklid, deprese, vzrušení, kolísání nálady, obtíže při hledání slov, ztráta paměti, halucinace, zvláštní sny, panické ataky, apatie, zvláštní pocity, potíže se sexuálními funkcemi zahrnující neschopnost dosáhnout vyvrcholení, opožděná ejakulace
- obtížné myšlení, pocit necitlivosti, změny zraku, neobvyklé oční pohyby, trhavé pohyby, snížení reflexů, zvýšená aktivita, závratě vestoje, citlivá kůže, ztráta chuti, pocity pálení, třes při pohybu, snížené vědomí, mdloby, zvýšená citlivost na hluk
- suchost očí, otok očí, bolesti očí, slabozrakost, slzení
- poruchy srdečního rytmu, zvýšení tepové frekvence, nízký krevní tlak, vysoký krevní tlak
- zčervenání, návaly horka
- dýchací obtíže, bolest hrdla, suchý nos
- otok břicha, zvýšená tvorba slin, pálení žáhy, necitlivost kolem úst
- pocení, vyrážka, pocit chladu
- svalové záškuby, otoky kloubů, svalové křeče, ztuhlost svalů, bolest včetně bolesti svalů, bolesti kloubů, bolest zad, bolesti končetin
- obtíže s močením nebo bolestivé močení, pomočování
- slabost, pády, žízeň, pocit tísně na hrudi
- změny ve výsledcích krevních a jaterních testů (zvýšená hladina krevní kreatininfosfokinázy, alanin-aminotransferázy či aspartát-aminotransferázy, snížení počtu krevních destiček)

**Vzácné nežádoucí účinky, které mohou postihnout méně než 1 pacienta z 1000 jsou uvedeny níže:**

- změny srdečního rytmu
- pocit studených rukou a nohou
- kašel, překrvení nosní sliznice, vodnatá rýma, krvácení z nosu, chrápání
- změny čichu, změny zraku včetně tunelového vidění, rozhoupání/kývání obrazu, změněné hloubkové vnímání, záblesky světla, rozzáření obrazu
- rozšířené zorničky, šilhání, podráždění oka
- horečka, studený pot, tíseň v hrdle
- zánět slinivky
- potíže s polykáním

- pomalé nebo omezené pohyby těla
- potíže se správným psaním
- kopřivka
- zvýšené množství tekutiny v břiše
- poškození svalů
- bolest krku
- bolest prsu, výtok z prsu, neobvyklý růst prsů
- bolestivý nebo přerušovaný menstruační cyklus
- vysoká hladina krevního cukru
- ztráta hmotnosti
- povznesená nálada
- selhání ledvin, snížený objem moči
- změny ve výsledcích krevních testů (snížená hladina draslíku, zvýšená hladina kreatininu v krvi, snížení počtu bílých krvinek včetně neutrofilů)
- nevhodné chování.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh zahrnují: srdeční selhání, změny ve výsledcích vyšetření srdce (EKG), odpovídající poruchám srdečního rytmu, tekutinu na plicích, ztrátu vědomí, křeče, přecitlivělost a alergické reakce (které mohou zahrnovat otok obličeje, otok jazyka, potíže s dýcháním, svědění, zánět oka (keratitida), ztrátu zraku a závažné kožní reakce, projevující se vyrážkou, puchýřky na kůži, olupováním kůže a bolestí), mentální postižení, agresivita, zadržování moči, růst prsů u mužů, průjem, nucení na zvracení a pocit, kdy se člověk necítí dobře.

**Pokud zaznamenáte, že Vám otéká jazyk nebo obličej nebo Vám zčervená kůže a tvoří se na ni puchýřky nebo se olupuje, měl/a byste vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.**

Některé nežádoucí účinky, jako je např. ospalost, se mohou vyskytovat častěji, protože např. pacienti s poraněním míchy mohou k léčbě bolesti nebo zvýšeného svalového napětí užívat více léčivých přípravků, s podobnými nežádoucími účinky jako pregabalín. Závažnost těchto nežádoucích účinků se může při souběžném užívání zvyšovat.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

## **5. Jak přípravek Lyrica uchovávat**

Přípravek Lyrica uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo lahvičce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Lyrica obsahuje

Léčivou látkou je pregabalinum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 nebo 300 mg.

Pomocnými látkami jsou: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mastek, želatina, oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, černý inkoust (který obsahuje šelak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol a hydroxid draselný) a voda.

Tobolky síly 75, 100, 200, 225 a 300 mg obsahují navíc červený oxid železitý (E172).

<b>Jak přípravek Lyrica vypadá a co obsahuje toto balení</b>	
Tobolky 25 mg	Bílé tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 25“ na těle tobolky.
Tobolky 50 mg	Bílé tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 50“ na těle tobolky. Tělo tobolky je označeno černým proužkem.
Tobolky 75 mg	Bílooranžové tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 75“ na těle tobolky.
Tobolky 100 mg	Oranžové tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 100“ na těle tobolky.
Tobolky 150 mg	Bílé tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 150“ na těle tobolky.
Tobolky 200 mg	Světle oranžové tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 200“ na těle tobolky.
Tobolky 225 mg	Bílé a světle oranžové tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 225“ na těle tobolky.
Tobolky 300 mg	Bílooranžové tvrdé tobolky, označené „Pfizer“ na víčku a „PGN 300“ na těle tobolky.

Přípravek Lyrica je k dispozici v sedmi velikostech balení, vyrobených z PVC s hliníkovou fólií: balení s obsahem 14 tobolek obsahuje 1 blistr, balení s obsahem 21 tobolek obsahuje 1 blistr, balení s obsahem 56 tobolek obsahuje 4 blistry, balení s obsahem 84 tobolek obsahuje 4 blistry, balení s obsahem 100 tobolek obsahuje 10 blistrů, balení s obsahem 112 (2 x 56) tobolek a balení 100 x 1 tobolka obsahuje perforované blistry s 1 dávkou.

Přípravek Lyrica v síle 75, 150 a 300 mg je také k dispozici v HDPE lahvičkách, obsahujících 200 tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:  
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velká Británie

Výrobce:  
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer spol. s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel :+356 21220174

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg Sarl  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Lyrica 20 mg/ml perorální roztok pregabalinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

**Co naleznete v této příbalové:**

1. Co je přípravek Lyrica a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyrica užívat
3. Jak se přípravek Lyrica užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lyrica uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Lyrica a k čemu se používá**

Přípravek Lyrica patří do skupiny léků používaných v léčbě epilepsie, neuropatické bolesti a generalizované úzkostné poruchy (GAD) u dospělých.

**Periferní a centrální neuropatická bolest:** Lyrica se užívá v léčbě dlouhotrvající bolesti způsobené poškozením nervů. Periferní neuropatickou bolest může způsobit celá řada onemocnění, jako diabetes (cukrovka) nebo pásový opar. Bolest může být pociťována jako horkost, pálení, tepání, vystřelování, bodání, ostrá bolest, svírání, žhavá bolest, brnění, snížená citlivost, píchání jehličkami apod. Periferní a centrální neuropatická bolest může rovněž vést ke změnám nálady, poruchám spánku, únavě a může mít dopad na tělesné a společenské fungování a celkovou kvalitu života.

**Epilepsie:** Lyrica se užívá v léčbě určitých forem epilepsie (záchvaty postihující nejdříve určitou část mozku, které se později mohou, ale nemusejí šířit do ostatních částí mozku) u dospělých osob. Váš lékař Vám předepíše přípravek Lyrica, aby Vám pomohl léčit epilepsii v případě, kdy Vaše současná léčba nedokáže zcela upravit Váš stav. Přípravek Lyrica byste měl/a užívat navíc k současné léčbě. Lyrica se neužívá samostatně, musíte ji vždy užívat v kombinaci s ostatními léky proti epilepsii.

**Generalizovaná úzkostná porucha:** Přípravek Lyrica se používá k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD). Příznakem generalizované úzkostné poruchy jsou dlouhodobá nadměrná úzkost a trápení, které lze jen těžko kontrolovat. Generalizovaná úzkostná porucha může také způsobit neklid nebo pocit napětí nebo podráždění, zvýšenou unavitelnost, potíže s koncentrací nebo pocit prázdnoty v hlavě, přecitlivělost, svalové napětí nebo poruchy spánku. Tyto stavy jsou odlišné od stresu a napětí běžného života.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lyrica užívat

### Neužívejte přípravek Lyrica:

- jestliže jste alergický/á na pregabalin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

- Někteří pacienti užívající přípravek Lyrica hlásili příznaky nasvědčující alergické reakci. Tyto příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, stejně jako výsev kožní vyrážky. Zaznamenáte-li kteroukoli z těchto reakcí, kontaktujte ihned svého lékaře.
- Přípravek Lyrica způsobuje závratě a ospalost, což může zvýšit výskyt náhodných poranění (pádů) u starších pacientů. Proto byste měl/a být opatrný/á, dokud si nezvyknete na všechny účinky, které lék může mít.
- Přípravek Lyrica může způsobovat zastřené vidění, ztrátu zraku nebo jiné změny zraku, z nichž většina je přechodná. Zaznamenáte-li jakékoli změny zraku, kontaktujte ihned svého lékaře.
- U některých pacientů s diabetem (cukrovkou), kteří při léčbě pregabalinem přibývají na váze, může být nezbytné upravit jejich dávku antidiabetik.
- U pacientů s poraněním míchy se mohou některé nežádoucí účinky, jako je např. ospalost, vyskytovat častěji, protože tito pacienti mohou např. pro léčbu bolesti nebo zvýšeného napětí svalů užívat více léčivých přípravků, které mohou mít podobné nežádoucí účinky jako pregabalin. Závažnost těchto nežádoucích účinků se může při souběžném užívání zvyšovat.
- U některých pacientů užívajících přípravek Lyrica bylo hlášeno srdeční selhání; tito pacienti byly nejčastěji starší a trpěli srdečně-cévním onemocněním. **Před užitím tohoto léku informujte svého lékaře, pokud jste před zahájením léčby pregabalinem měl/a někdy dříve onemocnění srdce.**
- U několika pacientů léčených přípravkem Lyrica bylo hlášeno selhání ledvin. Pokud během léčby přípravkem Lyrica zaznamenáte sníženou frekvenci močení, informujte svého lékaře; přerušením léčby se může tento stav zlepšit.
- Malý počet pacientů léčených antiepileptiky jako je přípravek Lyrica měl myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Máte-li podobné myšlenky, kontaktujte ihned svého lékaře.
- Pokud je přípravek Lyrica podáván současně s léky, které mohou vyvolat zácpu (např. některé léky proti bolesti), může dojít k výskytu obtíží v trávicím traktu (např. zácpa, ucpaná nebo ochrnutá střeva). Informujte lékaře, zaznamenáte-li zácpu, zvláště máte-li k ní sklony.
- Před zahájením léčby tímto přípravkem byste měl/a svému lékaři sdělit, zda jste trpěl/a závislostí na alkoholu nebo lécích. Řekněte svému lékaři, pokud si myslíte, že potřebujete větší množství přípravku, než Vám bylo předepsáno.
- Během léčby přípravkem Lyrica nebo krátce po jeho vysazení byl hlášen výskyt křečí. Pokud se u Vás vyskytnou křeče, kontaktujte ihned svého lékaře.
- U některých pacientů, kteří užívali přípravek Lyrica a zároveň trpěli dalším onemocněním, byly hlášeny případy úbytku mozkových funkcí (encefalopatie). Řekněte svému lékaři, že trpíte jakýmkoli závažným onemocněním, včetně onemocnění jater a ledvin.



## **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících (do 18 let) nebyla dosud stanovena a proto se použití u této věkové skupiny nedoporučuje.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Lyrica:**

Předtím, než začnete užívat jakýkoliv nový lék současně s přípravkem Lyrica, oznamte to svému lékaři. Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Lyrica a některé jiné léky mohou na sebe vzájemně působit (interakce). Při užívání s určitými jinými léky může přípravek Lyrica zesilovat nežádoucí účinky, pozorované u těchto léků, včetně selhání dýchání a kómatu. Stupeň závratí, ospalosti a poklesu soustředěnosti se může zvýšit, pokud se přípravek Lyrica užívá současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími:

Oxykodon (používá se jako lék proti bolesti)

Lorazepam (používá se k léčbě úzkosti)

Alkohol

Přípravek Lyrica se může používat současně s perorálními antikoncepčními pilulkami.

## **Přípravek Lyrica s jídlem, pitím a alkoholem**

Přípravek Lyrica je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Při léčbě přípravkem Lyrica se nedoporučuje pít alkoholické nápoje.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Lyrica by se neměl užívat v těhotenství, pokud lékař neurčí jinak. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během léčby přípravkem Lyrica se nedoporučuje kojit, protože není známo, zda může být přípravek Lyrica přítomen v mateřském mléce. Předtím, než začnete užívat jakýkoliv lék během kojení, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Lyrica může způsobovat závratě, ospalost a snížení soustředěnosti. Neměl/a byste řídit motorová vozidla, obsluhovat stroje ani provádět jiné potenciálně nebezpečné činnosti, dokud si nebudete jist/a, že tento léčivý přípravek neovlivňuje Vaši schopnost provádět tyto činnosti.

## **Přípravek Lyrica obsahuje**

Přípravek Lyrica perorální roztok obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou vyvolat alergické reakce (i opožděně). Přípravek Lyrica perorální roztok obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg/ml.

## **3. Jak se přípravek Lyrica užívá**

Vždy užívejte přípravek Lyrica přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí, jaká dávka léku je pro Vás vhodná.

**Periferní a centrální neuropatická bolest, epilepsie nebo generalizovaná úzkostná porucha:**

- Užívejte roztok podle doporučení lékaře.
- Dávka, která je upravena pro Vás a podle Vašeho stavu, je obvykle mezi 150 mg (7,5 ml) a 600 mg (30 ml) každý den.
- Váš lékař Vám doporučí, abyste užíval/a přípravek Lyrica 2x nebo 3x denně. Při dávkování 2x denně užívejte přípravek 1x ráno a 1x večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Při dávkování 3x denně užívejte přípravek 1x ráno, 1x odpoledne a 1x večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Lyrica je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jste-li starší pacient (nad 65 let), užívejte přípravek v normálním dávkování, s výjimkou případu, kdy máte nemocné ledviny.

V případě, že máte nemocné ledviny, Vám lékař může předepsat jiné dávkovací schéma anebo dávku léku.

V léčbě přípravkem Lyrica pokračujte do té doby, než Vám Váš lékař doporučí, abyste ji ukončil/a.

Způsob podání, instrukce pro použití:

Přípravek Lyrica je určen pouze k perorálnímu podání (k vnitřnímu užití).

1. Otevřete lahev: zatlačte dolů na uzávěr a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obr. 1)
2. **Při prvním použití:** S perorální stříkačkou je dodáván adaptér k nasazení na lahev (PIBA). Tento adaptér se nasazuje na hrdlo lahve a umožňuje tak natažení roztoku do perorální stříkačky. Není-li adaptér již nasazen na lahvi, vyjměte jej spolu se stříkačkou z obalu. Lahev postavte na pevnou podložku a do hrdla lahve zatlačte adaptér, hladkým povrchem vzhůru (obr. 2).
3. Zatlačte píst stříkačky nadoraz a vytlačte přebytečný vzduch. Perorální stříkačku nasad'te mírně krouživým pohybem na adaptér (obr. 3).
4. Otočte lahev dnem vzhůru (s připevněnou stříkačkou) a natáhněte roztok zatažením za píst až ke značce odpovídající množství roztoku v mililitrech, předepsaném Vaším lékařem (obr. 4). Odstraňte ze stříkačky vzduchové bubliny zatlačením pístu ke stanovené značce.
5. Otočte lahev zpět do svislé polohy se stříkačkou stále připevněnou na adaptér/ lahev (obr. 5)
6. Naplněnou stříkačku vyjměte z lahve /adaptéru (obr. 6).
7. Vyprázdněte obsah stříkačky do úst zatlačením pístu (obr. 7). **Poznámka:** Opakujte kroky 4 až 7 podle potřeby, než dosáhnete požadované dávky (tab.1).

[např. 150mg (7,5ml) dávka vyžaduje 2 natažení stříkačky z lahve. Nejdříve natáhněte 5 ml a obsah stříkačky vyprázdněte do úst, poté stříkačkou natáhněte dalších 2,5 ml a vyprázdněte do úst.]

8. Vypláchněte stříkačku: natáhněte vodu do stříkačky a stlačte píst nadoraz, alespoň 3x (obr. 8)
9. Uzavřete lahev (adaptér ponechte v lahvi) (obr. 9).



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr.9

**Tabulka 1. Natažení požadované dávky přípravku Lyrica perorální stříkačkou**

Dávka přípravku Lyrica (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	První natažení stříkačky (ml)	Druhé natažení stříkačky (ml)	Třetí natažení stříkačky (ml)
25	1,25	1,25	Není potřeba	Není potřeba
50	2,5	2,5	Není potřeba	Není potřeba
75	3,75	3,75	Není potřeba	Není potřeba
100	5	5	Není potřeba	Není potřeba
150	7,5	5	2,5	Není potřeba
200	10	5	5	Není potřeba
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

## **Jestliže jste užil/a více přípravku Lyrica, než jste měl/a**

Kontaktujte svého lékaře, případně jděte ihned na nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte s sebou krabičku nebo lahvičku od přípravku Lyrica perorální roztok. V důsledku užití více přípravku Lyrica než jste měl/a, se můžete cítit ospalý/á, zmatený/á, vzrušený/á nebo neklidný/á.

## **Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Lyrica**

Je důležité, abyste užíval/a přípravek Lyrica perorální roztok pravidelně každý den ve stejnou dobu. Pokud si zapomenete vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve poté, co si vzpomenete, pokud není právě čas vzít si další dávku léku. V takovém případě si vezměte další dávku léku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

## **Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Lyrica**

Neukončujte užívání přípravku Lyrica, pokud Vám to lékař nedoporučí. Ukončení užívání přípravku Lyrica se provádí postupně, a to minimálně po dobu 1 týdne.

Měl/a byste si být vědom/a toho, že po ukončení dlouhodobé nebo krátkodobé léčby přípravkem Lyrica můžete zaznamenat některé nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnují: poruchy spánku, bolest hlavy, pocit na zvracení, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozitu, depresi, bolest, pocení a závratě. Tyto projevy se mohou vyskytnout častěji nebo jsou vážnější, pokud jste užíval/a přípravek Lyrica delší období.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta z 10 jsou uvedeny níže:**

- závratě, ospalost

**Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta ze 100 jsou uvedeny níže:**

- zvýšená chuť k jídlu
- pocit radostné nálady, zmatenost, dezorientace, změny zájmu o sex, podrážděnost
- poruchy pozornosti, nemotornost, zhoršení paměti, třes, obtíže při mluvení, pocity brnění, sedace, letargie, nespavost, únava, bolest hlavy
- rozmazané vidění, dvojité vidění
- závratě, potíže s rovnováhou
- sucho v ústech, zácpa, zvracení, plynatost
- obtíže s erekcí
- otok celého těla, včetně končetin
- pocit opilosti, abnormální styl chůze
- přibývání na váze

**Méně časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 pacienta z 1000 jsou uvedeny níže:**

- ztráta chuti k jídlu, nízká hladina krevního cukru
- změny vnímání sebe sama, neklid, deprese, vzrušení, kolísání nálady, obtíže při hledání slov, ztráta paměti, halucinace, zvláštní sny, panické ataky, apatie, zvláštní pocity, potíže se sexuálními funkcemi zahrnující neschopnost dosáhnout vyvrcholení, opožděná ejakulace

- obtížné myšlení, pocit necitlivosti, změny zraku, neobvyklé oční pohyby, trhavé pohyby, snížení reflexů, zvýšená aktivita, závratě vestoje, citlivá kůže, ztráta chuti, pocity pálení, třes při pohybu, snížené vědomí, mdloby, zvýšená citlivost na hluk
- suchost očí, otok očí, bolesti očí, slabozrakost, slzení
- poruchy srdečního rytmu, zvýšení tepové frekvence, nízký krevní tlak, vysoký krevní tlak
- zčervenání, návaly horka
- dýchací obtíže, bolest hrdla, suchý nos
- otok břicha, zvýšená tvorba slin, pálení žáhy, necitlivost kolem úst
- pocení, vyrážka, pocit chladu
- svalové záškuby, otoky kloubů, svalové křeče, ztuhlost svalů, bolest včetně bolesti svalů, bolesti kloubů, bolest zad, bolesti končetin
- obtíže s močením nebo bolestivé močení, pomočování
- slabost, pády, žízeň, pocit tísně na hrudi
- změny ve výsledcích krevních a jaterních testů (zvýšená hladina krevní kreatininfosfokinázy, alanin-aminotransferázy či aspartát-aminotransferázy, snížení počtu krevních destiček)

**Vzácné nežádoucí účinky, které mohou postihnout méně než 1 pacienta z 1000 jsou uvedeny níže:**

- změny srdečního rytmu
- pocit studených rukou a nohou
- kašel, překrvení nosní sliznice, vodnatá rýma, krvácení z nosu, chrápání
- změny čichu, změny zraku včetně tunelového vidění, rozhoupání/kývání obrazu, změněné hloubkové vnímání, záblesky světla, rozzáření obrazu
- rozšířené zorničky, šilhání, podráždění oka
- horečka, studený pot, tíseň v hrdle
- zánět slinivky
- potíže s polykáním
- pomalé nebo omezené pohyby těla
- potíže se správným psaním
- kopřivka
- zvýšené množství tekutiny v břiše
- poškození svalů
- bolest krku
- bolest prsu, výtok z prsu, neobvyklý růst prsů
- bolestivý nebo přerušovaný menstruační cyklus
- vysoká hladina krevního cukru
- ztráta hmotnosti
- povznesená nálada
- selhání ledvin, snížený objem moči
- změny ve výsledcích krevních testů (snížená hladina draslíku, zvýšená hladina kreatininu v krvi, snížení počtu bílých krvinek včetně neutrofilů)
- nevhodné chování.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh zahrnují: srdeční selhání, změny ve výsledcích vyšetření srdce (EKG), odpovídající poruchám srdečního rytmu, tekutinu na plicích, ztrátu vědomí, křeče, přecitlivělost a alergické reakce (které mohou zahrnovat otok obličeje, otok jazyka, potíže s dýcháním, svědění, zánět oka (keratitida), ztrátu zraku a závažné kožní reakce, projevující se vyrážkou, puchýřky na kůži, olupováním kůže a bolestí), mentální postižení, agresivita, zadržování moči, růst prsů u mužů, průjem, nucení na zvracení a pocit, kdy se člověk necítí dobře.

**Pokud zaznamenáte, že Vám otéká jazyk nebo obličej nebo Vám zčervená kůže a tvoří se na ni puchýřky nebo se olupuje, měl/a byste vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.**

Některé nežádoucí účinky, jako je např. ospalost, se mohou vyskytovat častěji, protože např. pacienti s poraněním míchy mohou k léčbě bolesti nebo zvýšeného svalového napětí užívat více léčivých

přípravků, s podobnými nežádoucími účinky jako pregabalin. Závažnost těchto nežádoucích účinků se může při souběžném užívání zvyšovat.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

## **5. Jak přípravek Lyrica uchovávat**

Přípravek Lyrica uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo lahvičce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Lyrica obsahuje**

Léčivou látkou přípravku je pregabalinum. Jeden mililitr roztoku obsahuje pregabalinum 20 mg/ml. Pomocnými látkami jsou: methylparaben (E218), propylparaben (E216), dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný (E339), sukralosa (E955), jahodové aroma [obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu)], čištěná voda.

### **Jak přípravek Lyrica vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Lyrica 20 mg/ml perorální roztok je čirý bezbarvý roztok v bílé lahvi, obsahující 473 ml perorálního roztoku, v krabičce. Krabička rovněž obsahuje průhledný plastový obal, stříkačku se znázorněnou 5ml stupnicí a adaptér k nasazení na lahvičku (PIBA).

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci:  
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velká Británie

Výrobce:  
Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B1930 Zaventem, Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer spol. s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363(toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (pobočka Kypr)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel :+356 21220174

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg Sarl  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.