

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pregabalin Krka 25 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 50 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 75 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 100 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 150 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 200 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 225 mg kovat kapselit
Pregabalin Krka 300 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg tai 300 mg pregabaliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

25 mg kovat kapselit (kapselit): Valkoinen pohjaosa, valkoinen kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P25”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 13,8–14,8 mm.

50 mg kovat kapselit (kapselit): Valkoinen pohjaosa, kirkkaankeltainen kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P50”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 15,3–16,2 mm.

75 mg kovat kapselit (kapselit): Ruskehtavan keltainen pohjaosa, ruskehtavan keltainen kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P75”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 13,8–14,8 mm.

100 mg kovat kapselit (kapselit): Punaruskea pohjaosa, punaruskea kansiosa. Kansiosaan on painettu valkoisella merkintä ”P100”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 15,3–16,2 mm.

150 mg kovat kapselit (kapselit): Valkoinen pohjaosa, kellanruskea kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P150”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 17,2–18,3 mm.

200 mg kovat kapselit (kapselit): Ruskea pohjaosa, ruskea kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P200”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 18,7–19,8 mm.

225 mg kovat kapselit (kapselit): Valkoinen pohjaosa, ruskea kansiosa. Kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”P225”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 18,7–19,8 mm.

300 mg kovat kapselit (kapselit): Valkoinen pohjaosa, tummanruskea kansiosa. Kansiosaan on painettu valkoisella merkintä ”P300”. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta. Kapselin pituus: 20,0–22,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neuroopaattinen kipu

Pregabalin Krka on tarkoitettu perifeerisen ja sentraalisen neuroopaattisen kivun hoitoon aikuisilla.

Epilepsia

Pregabalin Krka on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epileptiakohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Pregabalin Krka on tarkoitettu yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos on 150–600 mg jaettuna joko kahteen tai kolmeen antokertaan.

Neuroopaattinen kipu

Pregabaliinihoidon voi aloittaa vuorokausiannoksella 150 mg jaettuna kahteen tai kolmeen antokertaan. Potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan vuorokausiannos voidaan 3-7 vuorokauden kuluttua suurentaa 300 mg:aan. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan edelleen 7 vuorokauden kuluttua suurentaa enimmäismäärään 600 mg.

Epilepsia

Pregabaliinihoidon voi aloittaa vuorokausiannoksella 150 mg jaettuna kahteen tai kolmeen antokertaan. Potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan vuorokausiannos voidaan yhden viikon kuluttua suurentaa 300 mg:aan. Vuorokausiannos voidaan edelleen viikon kuluttua suurentaa enimmäismäärään 600 mg.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Vuorokausiannos on 150–600 mg jaettuna kahteen tai kolmeen antokertaan. Hoidon tarve on uudelleenarvioitava säännöllisesti. Pregabaliinihoidon voi aloittaa vuorokausiannoksella 150 mg. Potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan vuorokausiannos voidaan yhden viikon kuluttua suurentaa 300 mg:aan. Tarvittaessa vuorokausiannoksen voi tästä viikon kuluttua suurentaa edelleen 450 mg:aan. Jälleen viikon kuluttua vuorokausiannoksen voi suurentaa enimmäismäärään 600 mg.

Pregabaliinihoidon lopettaminen

Jos pregabaliinihoito on lopetettava, se on nykyisen hoitokäytännön mukaan suositeltavaa tehdä asteittain vähintään yhden viikon kuluessa käyttöaiheesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Pregabaliini eliminoituu verenkierrosta ensisijaisesti erittymällä virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Pregabaliinin puhdistuma on suorassa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2). Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, annosta on pienennettävä yksilöllisesti taulukon 1 mukaisesti seuraavan kaavan mukaan lasketun kreatiniinipuhdistuman (CL_{Cr}) perusteella.

$$CL_{Cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{ikä (v)}] \times \text{paino (kg)}}{\text{seerumin kreatiniini (mikromol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ naispotilaille})$$

Pregabaliini saadaan poistettua plasmasta tehokkaasti hemodialyysillä (50 % lääkeaineesta 4 tunnissa). Jos potilas saa hemodialyysihoitoa, pregabaliinin vuorokausiannosta on sovitettava munuaistoiminnan mukaan. Vuorokausiannoksen lisäksi potilaalle on annettava lisäannos pregabaliinia heti jokaisen 4-tuntisen hemodialyysikerran jälkeen (ks. taulukko 1).

Taulukko 1. Pregabaliiniannoksen sovittaminen munuaistoiminnan mukaan

Kreatiniinipuhdistuma (CLcr) (ml/min)	Pregabaliinin kokonaisvuorokausiannos*		Annostelu
	Aloituseros (mg/vrk)	Enimmäiseros (mg/vrk)	
≥ 60	150	600	jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen
≥ 30 – < 60	75	300	jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	kerta-annoksena tai jaettuna kahteen annokseen
< 15	25	75	kerta-annoksena
Lisäannos (mg) hemodialyysin jälkeen			
	25	100	kerta-annoksena [†]

*Kokonaisvuorokausiannos (mg/vrk) annetaan taulukossa ilmoitetun annostelun mukaisesti joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen

†Lisäannos tarkoittaa yhtä lisäannosta

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Pregabalin Krkan turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten ja nuorten (12–17 vuoden ikäiset) hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät

Iäkkään potilaan pregabaliiniannosta on ehkä pienennettävä munuaistoiminnan heikkenemisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Pregabalin Krkan voi ottaa joko aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Pregabalin Krka otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diabeetikot

Nykyisen hoitokäytännön mukaan verensokeritasoa alentavaa lääkitystä saatetaan joutua muuttamaan joillakin diabeetikoilla, joiden paino nousee pregabaliinihoidon aikana.

Yliherkkyysreaktiot

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita, myös angioedeemaa. Pregabaliinihoito tulisi keskeyttää heti, jos potilaalla ilmenee angioedeeman oireita, kuten kasvojen, suuta ympäröivän alueen tai ylähengitysteiden turvotusta.

Heitehuimaus, uneliaisuus, tajunnanmenetys, sekavuus ja psyykkiset häiriöt

Pregabaliinihoitoon on yhdistetty heitehuimaus ja uneliaisuus, jotka voivat lisätä tapaturmia (kaatumisia) iäkkäillä potilailla. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu myös tajunnanmenetystä, sekavuutta ja psyykkisiä häiriöitä. Siksi potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta, kunnes he tietävät, millaisia vaikutuksia lääkevalmisteella voi heihin olla.

Näkökykyyn liittyvät vaikutukset

Kontrolloiduissa tutkimuksissa näön hämärtymistä ilmoitti suurempi osa pregabaliinilla kuin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Näkökyky korjaantui useimmissa tapauksissa hoidon jatkuessa. Niissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa tehtiin silmätutkimuksia, näöntarkkuuden heikentymisen ja näkökenttämuutosten ilmaantuvuus oli suurempi pregabaliinilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla; silmänpohjamuutosten ilmaantuvuus oli suurempi lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Näkökykyyn liittyviä haittavaikutuksia on ilmoitettu myös valmisteen markkinoilletulon jälkeen; näönmenetys, näön hämärtyminen tai muut näöntarkkuuden muutokset, jotka ovat useimmiten olleet ohimeneviä. Pregabaliinihoidon keskeyttäminen voi joko korjata tällaiset näköoireet tai parantaa niitä.

Munuaisten vajaatoiminta

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, joka kuitenkin korjaantui joissakin tapauksissa, kun pregabaliinihoito keskeytettiin.

Muiden samanaikaisten epilepsiavalmisteiden käytön lopettaminen

Vielä ei tiedetä riittävästi siitä, miten samanaikaisten muiden epilepsiavalmisteiden käyttö olisi lopetettava sen jälkeen, kun epilepsiakohtaukset on saatu hallintaan pregabaliini-lisälääkityksellä ja voitaisiin siirtyä käyttämään pelkkää pregabaliinia.

Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen joillakin potilailla on todettu vieroitusoireita. Seuraavia tapahtumia on mainittu: unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, ahdistuneisuus, ripuli, vilustumisoreet, hermostuneisuus, masennus, kipu, kouristukset, voimakas hikoilu ja heitehuimaus, jotka viittaavat fyysiseen riippuvuuteen. Potilaille olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa.

Pregabaliinin käytön aikana tai pian pregabaliinin käytön lopettamisen jälkeen voi ilmetä kouristuksia, status epilepticus ja toonis-klooniset (grand mal) kouristukset mukaan lukien.

Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että pitkäaikaisen pregabaliinihoidon lopettamiseen liittyvien vieroitusoireiden esiintymistiheys ja vaikeusaste voivat olla annoksesta riippuvaisia.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Pregabaliinin markkinoille tulon jälkeen joillakin potilailla on ilmoitettu kongestiivista sydämen vajaatoimintaa. Tällainen reaktio on useimmiten ilmennyt sydän- ja verisuonielimistöltään heikentyneillä iäkkäillä potilailla, jotka ovat saaneet pregabaliinia neuropaattiseen kipuun. Varovaisuutta on noudatettava pregabaliinin käytössä näille potilaille. Pregabaliinihoidon lopettaminen saattaa poistaa reaktion.

Selkäydinvammasta johtuvan sentraalisen neuropaattisen kivun hoito

Kaikenlaisten haittavaikutusten, keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ja erityisesti uneliaisuuden ilmaantuvuus suurentui selkäydinvammasta johtuvan sentraalisen neuropaattisen kivun hoidossa. Tämä voi johtua selkäydinvamman hoidossa tarvittavien samanaikaisten lääkevalmisteiden (kuten antikongulsivien lääkeaineiden) additiivisesta vaikutuksesta, mikä tulee ottaa huomioon määrättäessä pregabaliinia tällaisille potilaille.

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että pregabaliini suurentaisi riskiä.

Siksi potilaita olisi seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

Alemman maha-suolikanavan hidastunut toiminta

Pregabaliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, jotka liittyvät alemman maha-suolikanavan hidastuneeseen toimintaan (esim. suolen tukkeuma, paralyttinen ileus, ummetus), kun pregabaliinin kanssa samanaikaisesti annettiin lääkitystä, joka saattaa aiheuttaa ummetusta, kuten opioidikipuläläkkeet. Kun pregabaliinia ja opioideja käytetään yhdessä, voidaan harkita ummetusta ehkäiseviä toimenpiteitä (erityisesti naispotilaille ja iäkkäille).

Väärinkäyttö, päihdekäyttö tai riippuvuus

Tapauksia väärinkäytöstä, päihdekäytöstä ja riippuvuudesta on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden tahallista väärinkäyttöä. Näitä potilaita on seurattava pregabaliinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden varalta (toleranssin kehittymistä, annoksen nostamista, lääkehakuista käyttäytymistä on raportoitu).

Enkefalopatia

Enkefalopatiatapauksia on raportoitu. Tapauksia ilmeni enimmäkseen sellaisilla potilailla, joilla oli jokin enkefalopatian syntymistä edistävä perussairaus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska pregabaliini erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan ja sen metabolia ihmisellä on lähes olematonta (< 2 % annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina) ja koska se ei estä lääkeainemetaboliaa *in vitro* eikä sitoudu plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sillä olisi farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

In vivo -tutkimukset ja populaatiofarmakokineettiset analyysit

Pregabaliinilla ei ole todettu *in vivo* -tutkimuksissa kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, lamotrigiini, gabapentiini, loratsepaami, oksikodoni ja etanoli. Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, etteivät suun kautta annettavat diabeteslääkkeet, diureetit, insuliini, fenobarbitaali, tiagabiini ja topiramaatti vaikuta pregabaliinipuhdistumaan kliinisesti merkittävästi.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, noretisteroni ja/tai etinyyliestradioli

Pregabaliinin samanaikainen käyttö suun kautta otettavan noretisteroni- ja/tai etinyyliestradioliehkäisyvalmisteen kanssa ei vaikuta kummankaan viimeksi mainitun lääkeaineen vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Pregabaliini voi voimistaa etanolin ja loratsepaamin vaikutuksia. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pregabaliinin toistuva anto suun kautta yhdessä oksikodonin, loratsepaamin tai etanolin kanssa ei ole vaikuttanut hengitystoimintaan kliinisesti merkittävästi. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu hengityksen lamaa ja tajuttomuutta potilailla, jotka käyttävät pregabaliinia ja muita

keskushermoston toimintaa lamaavia lääkevalmisteita. Pregabaliini näyttäisi lisäävän oksikodonista johtuvaa kognitiivisten ja karkeamotoristen toimintojen heikkenemistä.

Yhteisvaikutukset ja iäkkäät henkilöt

Iäkkäille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille ei ole tehty spesifisiä farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia. Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisikäisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Koska mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta, on hedelmällisessä iässä olevien naisten käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja pregabaliinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Pregabalin Krkaa ei pitäisi käyttää raskausaikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (jos äidille koitua hyöty on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

Imetys

Pregabaliini kulkeutuu äidinmaitoon (ks. kohta 5.2). Pregabaliinin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta aiheutuvat hyödyt äidille on otettava huomioon, kun päätetään lopetetaanko rintaruokinta vai pregaliinihoito.

Hedelmällisyys

Pregabaliinin vaikutuksista naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin pregabaliinin vaikutusta sperman liikkuvuuteen, terveille miehille annettiin 600 mg pregabaliinia päivässä. Kolmen kuukauden hoidolla ei ollut vaikutusta sperman liikkuvuuteen.

Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen. Urosrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen ja kehitykseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pregabalin Krkalla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pregabalin Krka voi aiheuttaa heitehuimausta ja uneliaisuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilasta on kehoitettava välttämään autolla ajamista, monimutkaisten koneiden käyttämistä ja muiden mahdollisesti vaarallisten tehtävien suorittamista, kunnes tiedetään, vaikuttaako lääkevalmiste kyseisen potilaan kykyyn suoriutua tällaisista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimusohjelmassa pregabaliinille altistettiin yli 8 900 potilasta, joista yli 5 600 osallistui lumekontrolloituihin kaksoissokkotutkimuksiin. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja uneliaisuus. Haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Kaikissa kontrolloiduissa tutkimuksissa haitallisten reaktioiden vuoksi hoidon keskeytti 12 % pregabaliinia

saaneista potilaista ja 5 % lumelääkettä saaneista. Yleisimmät pregabaliinihoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja uneliaisuus.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 2 on lueteltu kaikki haittavaikutukset, joita ilmeni pregabaliinilla useammin kuin lumelääkkeellä ja useammalla kuin yhdellä potilaalla. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden (hyvin yleiset $\geq 1/10$; yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$, tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Tässä ilmoitetut haittavaikutukset voivat liittyä myös potilaan perussairauteen ja/tai samanaikaisesti käytettyihin lääkevalmisteisiin.

Kaikenlaisten haittavaikutusten, keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ja erityisesti uneliaisuuden ilmaantuvuus suurentui selkäydinvammasta johtuvan sentraalisen neuropaattisen kivun hoidossa (ks. kohta 4.4).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut uudet haittavaikutukset on ilmoitettu kursivoituina.

Taulukko 2. Pregabaliinin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Yleiset	Nasofaryngiitti
Veri ja imukudos	
Melko harvinaiset	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	<i>Yliherkkyys</i>
Harvinaiset	<i>Angioedeema, allerginen reaktio</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus, hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Euforinen mieliala, sekavuus, ärtyneisyys, desorientaatio, unettomuus, sukupuolivietin heikkeneminen
Melko harvinaiset	Aistiharhat, paniikkikohtaus, levottomuus, agitaatio, masennus, masentuneisuus, mielialan koheneminen, <i>aggressio</i> , mielialan vaihtelut, depersonalisaatio, sanojen hapuilu, poikkeavat unet, sukupuolivietin voimistuminen, orgasmivaikeus, apatia
Harvinaiset	Estottomuus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky
Yleiset	Ataksia, epänormaali koordinaatio, vapina, dysartria, muistinmenetys, muistin heikkeneminen, tarkkaavuuden häiriö, parestesia, hypoestesia, sedaatio, tasapainohäiriöt, letargia
Melko harvinaiset	Pyörtyminen, tokkuraisuus, myoklonus, <i>tajunnanmenetys</i> , psykomotorinen ylivilkkaus, dyskinesia, ortostaattinen heitehuimaus, intentiovapina, silmävärve, kognitiivinen häiriö, <i>psyykkisiä häiriöitä</i> , puheen tuottamisen häiriö, hyporefleksia, hyperestesia, polttava tunne, makuaistin puute, <i>huonovointisuus</i>
Harvinaiset	<i>Kouristukset</i> , hajuaistin häiriö, hypokinesia, dysgrafia
Silmät	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Yleiset	Näön hämärtyminen, kaksoiskuvat
Melko harvinaiset	Perifeerisen näön menetys, näköhäiriö, silmien turvotus, näkökenttäpuutos, näöntarkkuuden heikentyminen, silmäkipu, astenopia, fotopsia, silmien kuivuminen, kyynelmuodostuksen lisääntyminen, silmän ärsytys
Harvinaiset	<i>Näönmenetys, keratiitti</i> , oskillopsia, syvyysnäköaistimusten muutokset, mydriaasi, karsastus, näköaistimuksen kirkkaus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleiset	Kiertohuimaus
Melko harvinaiset	Hyperakusia
Sydän	
Melko harvinaiset	Takykardia, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, sinusbradykardia, <i>kongestiivinen sydämen vajaatoiminta</i>
Harvinaiset	<i>QT-ajan pidentyminen</i> , sinustakykardia, sinusperäiset rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Hypotensio, hypertensio, kuumat aallot, kuumoitus/punoitus, raajojen kärkevien kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nuha, kuorsaaminen, nenän kuivuminen
Harvinaiset	<i>Keuhkoedeema</i> , , kiristävä tunne kurkussa
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Oksentelu, <i>pahoinvointi</i> , ummetus, <i>ripuli</i> , ilmavaivat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, syljenerityksen lisääntyminen, suun hypoestesia
Harvinaiset	Askites, haimatulehdus, <i>kielen turvotus</i> , nielemishäiriö
Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset	Maksa-arvojen kohoaminen*
Harvinaiset	Keltaisuus
Hyvin harvinaiset	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinaiset	Papulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, <i>kutina</i>
Harvinaiset	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä</i> , kylmä hiki
Luulsto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Lihaskouristukset, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, servikaalinen spasmi
Melko harvinaiset	Nivelturvotus, lihaskipu, lihasnykäykset, niskakipu, lihasjäykkyys
Harvinaiset	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Virtsanpidätyskyvyttömyys, dysuria
Harvinaiset	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, <i>virtsaarentio</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Erektiohäiriö
Melko harvinaiset	Seksuaalinen toimintahäiriö, ejakulaation viivästyminen, dysmenorrea, kipu rinnoissa
Harvinaiset	Amenorrea, nesteen erityis rinnasta, rinnan suurentuminen, <i>gynekomastia</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Ääreisturvotus, turvotus, epänormaali kävely, kaatuminen, humaltunut olo, epätavallinen olo, väsymys
Melko harvinaiset	Yleistynyt turvotus, <i>kasvoturvotus</i> , puristava tunne rintakehässä, kipu, kuume, jano, vilunväristykset, voimattomuus
Tutkimukset	
Yleiset	Painonnousu.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Melko harvinaiset	Suurentunut veren kreatiinikinaasi, suurentunut verensokeri, verihütalemäärän pieneneminen, suurentunut veren kreatiniini, pienentynyt veren kalium, painon aleneminen
Harvinaiset	Pienentynyt valkosolumäärä

* suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja suurentunut aspartaattiamiinotransferaasi (ASAT).

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen joillakin potilailla on todettu vieroitusoireita. Seuraavia haittoja on mainittu: unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, ahdistuneisuus, ripuli, vilustumisoreet, kouristukset, hermostuneisuus, masennus, kipu, voimakas hikoilu ja heitehuimaus, jotka viittaavat fyysiseen riippuvuuteen. Potilaille olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että pitkäaikaisen pregabaliinihoidon lopettamiseen liittyvien vieroitusoireiden esiintymistiheys ja vaikeusaste voivat olla annoksesta riippuvaisia.

Pediatriset potilaat

Kolmessa pediatrisessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia, jotka olivat tai eivät olleet toissijaisesti yleistäviä (12 viikon teho- ja turvallisuusseurantatutkimus potilaille, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, n = 295; farmakokinetiikka- ja siedettävyydetutkimus, n = 65; ja avoin 1 vuoden turvallisuusseurantatutkimus, n = 54) pregabaliinin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa. 12 viikon tutkimuksessa pregabaliinihoidossa havaitut yleisimmät haittatapahtumat olivat uneliaisuus, kuume, ylähengitystieinfektio, ruokahalun lisääntyminen, painonnousu ja nasofaryngiitti (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pregabaliinin markkinoilletulon jälkeen sen yliannostuksen yhteydessä yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat olleet uneliaisuus, sekavuus, kiihtyneisyys ja levottomuus. Kouristuskohtauksia on myös raportoitu.

Harvinaisia koomatapauksia on raportoitu.

Hoito

Pregabaliinin yliannostuksen hoitoon tulisi kuulua yleiset peruselintoimintoja tukevat toimet, joihin voi tarvittaessa kuulua hemodialyysi (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX16.

Vaikuttava aine, pregabaliini, on gamma-aminovoihappo-analogi [(S)-3-(aminometyyli)-5-metyyliheksanoiinihappo].

Vaikutusmekanismi

Pregabaliini sitoutuu keskushermostossa jänniteherkkien kalsiumkanavien lisäalayksikköön (α_2 - δ -proteiini).

Kliininen teho ja turvallisuus

Neuropaattinen kipu

Pregabaliinin teho on osoitettu tutkimuksissa, jotka koskivat diabeettista neuropatiaa, postherpeettistä neuralgiaa ja selkäydinvammaa. Tehoa ei ole tutkittu muissa neuropaattisen kivun malleissa.

Pregabaliinia on tutkittu 10 kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa annostuksella kahdesti vuorokaudessa enintään 13 viikon ajan ja annostuksella kolmesti vuorokaudessa enintään 8 viikon ajan. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samankaltaiset hoito-ohjelmissa, joissa annostus oli joko kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa.

Kipu lievittyi jo ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja tämä vaikutus säilyi koko hoitajakson ajan enintään 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat sekä perifeeristä että sentraalista neuropaattista kipua.

Perifeeristä neuropaattista kipua koskeneissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kipupistemäärä puolittui 35 % pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 18 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Niistä potilaista, joilla ei ilmennyt uneliaisuutta, kipupistemäärän havaittiin pienenevän samanveroisesti 33 % pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 18 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Niistä potilaista, joilla ilmeni uneliaisuutta, sama vaste saavutettiin 48 %:lla pregabaliiniryhmässä ja 16 %:lla lumelääkeryhmässä.

Kipupistemäärä parani 50 % sentraalista neuropaattista kipua koskeneessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 22 %:lla pregabaliinia saaneista potilaista ja 7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Epilepsia

Lisähoitona

Pregabaliinia on tutkittu kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka kestivät 12 viikkoa ja joissa annostus oli joko kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samankaltaiset hoito-ohjelmissa, joissa annostus oli joko kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa.

Epilepsia-kohtaukset vähenivät jo ensimmäisen viikon aikana.

Pediatriset potilaat

Pregabaliinin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden ja nuorten epilepsian lisälääkehoitona ei ole osoitettu. Farmakokinetiikka- ja siedettävyydetutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia ja joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 16 vuoteen (n = 65), ja siinä todetut häiritsevät tapahtumat olivat samanlaisia kuin aikuisilla. Tulokset 12 viikon lumekontrolloidusta tutkimuksesta, johon osallistui 295 iältään 4–16-vuotiasta pediatriasta potilasta ja jossa arvioitiin pregabaliinin tehoa ja turvallisuutta paikallisalkuisen epilepsia-kohtauksen lisälääkehoitona, ja yhden vuoden avoimesta turvallisuustutkimuksesta, johon osallistui 54 pediatriasta epilepsiapotilasta, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 16 vuoteen, osoittavat, että kuume ja ylempien hengitysteiden infektiot - häiritseviä tapahtumia havaittiin useammin kuin aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

12 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa pediatriiset potilaat saivat pregabaliinia joko 2,5 mg/kg/vrk (enintään 150 mg/vrk) tai 10 mg/kg/vrk (enintään 600 mg/vrk) tai lumelääkettä. Paikallisalkuiset epilepsia-kohtaukset vähenivät vähintään 50 % lähtötilanteesta 40,6 % :lla potilaista, jotka saivat pregabaliinia 10 mg/kg/vrk, ($p = 0,0068$ vs. lumelääke), 29,1 % :lla potilaista, jotka saivat pregabaliinia 2,5 mg/kg/vrk ($p = 0,2600$ vs. lumelääke) ja 22,6 % :lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Monoterapia (uudet potilaat)

Pregabaliinia on tutkittu yhdessä kontrolloidussa 56 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa annostus oli kahdesti vuorokaudessa. Pregabaliini ei osoittautunut samanveroiseksi lamotrigiinin kanssa, kun tarkasteltiin päätetapahtumana käytettyä 6 kuukauden kohtauksetonta ajanjaksoa. Pregabaliini ja lamotrigiini olivat molemmat yhtä turvallisia ja hyvin siedettyjä.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Pregabaliinia on tutkittu kuudessa 4–6 viikon kontrolloidussa tutkimuksessa, yhdessä 8 viikon tutkimuksessa iäkkäillä potilailla ja yhdessä uusiutumisen estoa koskeneessa 6 kuukauden kaksoissokkoutetussa pitkäaikaistutkimuksessa.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireiden havaittiin lievittyvän jo ensimmäisellä viikolla mitattuna Hamiltonin ahdistuneisuusasteikolla (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

HAM-A:sta saatu kokonaispistemäärä parani kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa (4–8 vk) vähintään 50 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan 52 % :lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 38 % :lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kontrolloidussa tutkimuksissa näön hämärtymistä ilmoitti suurempi osa pregabaliinilla kuin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Näkökyky korjaantui useimmissa tapauksissa hoidon jatkuessa. Kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa tehtiin silmätutkimuksia (näöntarkkuus, näkökenttä ja silmänpohja mustuainen laajennettuna) yli 3 600 potilaalle. Tässä potilasjoukossa näöntarkkuus heikkeni 6,5 % :lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 4,8 % :lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Näkökenttämuutoksia todettiin 12,4 % :lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 11,7 % :lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Silmänpohjamuutoksia havaittiin 1,7 % :lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 2,1 % :lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Pregabaliinin vakaan tilan farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, epilepsialääkkeitä saavilla epileptikoilla ja kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla.

Imeytyminen

Paastotilassa otettuna pregabaliini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluessa sekä kerta-annossa että toistuvassa annossa. Suun kautta annetun pregabaliinin biologinen hyötyosuus on arviolta ≥ 90 % annoksesta riippumatta. Toistuvassa annossa vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnissa. Samanaikainen ruokailu hidastaa pregabaliinin imeytymistä, minkä seurauksena huippupitoisuus (C_{max}) pienenee noin 25–30 % ja aika huippupitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen pitenee noin 2,5 tuntiin. Pregabaliinin ottaminen aterian yhteydessä ei kuitenkaan vaikuta kliinisesti merkittävästi pregabaliinin kokonaisimeytymiseen.

Jakautuminen

Prekliinisissä tutkimuksissa pregabaliinin on osoitettu läpäisevän veri-aivoesteen hiirillä, rotilla ja apinoilla. Sen on osoitettu läpäisevän istukan rotilla ja kulkeutuvan imettävien rottien maitoon. Ihmisellä suun kautta annetun pregabaliinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,56 l/kg. Pregabaliini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Pregabaliini ei metaboloidu ihmisellä juuri lainkaan. Radioaktiivisesti merkitystä pregabaliiniannoksesta noin 98 % erittyy virtsaan muuttumattomana pregabaliinina. Pregabaliinin N-metyloitunut johdos, joka on pregabaliinin päämetaboliitti virtsassa, oli määrältään 0,9 % annoksesta. Prekliinisissä tutkimuksissa ei saatu viitteitä pregabaliinin (S-enantiomeeri) rasemisaatiosta R-enantiomeeriksi.

Eliminaatio

Pregabaliini eliminoituu yleisestä verenkierrosta ensisijaisesti erittymällä virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Pregabaliinin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 6,3 h. Sen plasma- ja munuaispuhdistumat ovat suorassa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2, Munuaisten vajaatoiminta). Annosta on sovitettava, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai hän tarvitsee hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pregabaliinin farmakokinetiikka on lineaarinen suositellulla vuorokausiannoksella. Pregabaliinin farmakokinetiikka vaihtelee yksilöiden välillä vain vähän (< 20 %). Toistuvassa annossa farmakokinetiikka on ennustettavissa kerta-annostelusta saatujen tulosten pohjalta. Siksi plasman pregabaliinipitoisuuksien rutiiniseurantaa ei tarvita.

Sukupuoli

Kliinisten tutkimusten mukaan sukupuoli ei vaikuta plasman pregabaliinipitoisuuksiin kliinisesti merkittävästi.

Munuaisten vajaatoiminta

Pregabaliinin puhdistuma on suorassa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Lisäksi pregabaliini saadaan poistettua plasmasta tehokkaasti hemodialyysin avulla (4-tuntisen hemodialyysin jälkeen plasman pregabaliinipitoisuus on noin puolittunut). Koska pregabaliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoimintapotilailla ja täydennettävä hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Maksan vajaatoiminta

Spesifisiä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Koska pregabaliini ei läpikäy merkittävää metaboliaa vaan erittyy pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena virtsaan, maksan toiminnan heikkenemisen ei odoteta muuttavan plasman pregabaliinipitoisuuksia merkittävästi.

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikka- ja siedettävyydetutkimuksessa pregabaliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriisilla epilepsiapotilailla (ikäryhmät: 1–23 kuukautta, 2–6 vuotta, 7–11 vuotta ja 12–16 vuotta) annoksilla 2,5, 5, 10 ja 15 mg/kg/vrk.

Kun pregabaliinia annettiin paastonneille pediatriisille potilaille suun kautta, huippupitoisuus plasmassa saavutettiin yleensä samassa ajassa kaikissa ikäryhmissä. Tähän kului aikaa 0,5–2 tuntia lääkkeen annosta.

Pregabaliinin C_{max}- ja AUC-arvot kasvoivat jokaisessa ikäryhmässä lineaarisesti annoksen suurentuessa. AUC oli 30 % pienempi alle 30 kg painavilla pediatriisilla potilailla, johtuen 43 % suurentuneesta painon mukaan vakiodusta puhdistumasta näillä potilailla verrattuna potilaisiin, jotka painoivat 30 kg tai enemmän.

Pregabaliinin terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin noin 3–4 tuntia korkeintaan 6-vuotiailla pediatriisilla potilailla ja 4–6 tuntia 7-vuotiailla ja sitä vanhemmilla pediatriisilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että kreatiniinipuhdistuma oli suun kautta annetun pregabaliinin puhdistuman merkittävä kovariantti ja paino suun kautta annetun pregabaliinin näennäisen jakautumistilavuuden merkittävä kovariantti. Nämä suhteet olivat samanlaisia sekä pediatriisilla että aikuispotilailla.

Pregabaliinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Iäkkäät

Pregabaliinipuhdistuma yleensä pienenee iän myötä. Suun kautta annetun pregabaliinin puhdistuma pienenee yhdenmukaisesti iän myötä pienenevän kreatiniinipuhdistuman kanssa. Pregabaliiniannosta voi olla tarvetta pienentää potilailla, joilla on ikään liittyvää munuaistoiminnan heikkenemistä (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Imettävät äidit

Kahdentoista tunnin välein annettavan 150 mg:n pregabaliiniannoksen (vuorokausiannos 300 mg) farmakokinetiikkaa arvioitiin kymmenellä imettävällä naisella, kun synnytyksestä oli kulunut vähintään 12 viikkoa. Imetys vaikutti vähän tai ei ollenkaan pregabaliinin farmakokinetiikkaan. Pregabaliini erittyi äidinmaitoon. Vakaan tilan pregabaliinipitoisuudet rintamaidossa olivat keskimäärin 76 % äidin plasman vakaan tilan pitoisuuksista. Arvioitu imeväisen saama annos rintamaidosta (olettaen, että maidonkulutus on keskimäärin 150 ml/kg/vrk) olisi siten 0,31 mg/kg/vrk, kun äiti saa pregabaliinia 300 mg/vrk, ja vastaavasti 0,62 mg/kg/vrk, kun äiti saa pregabaliinia maksimiannoksen 600 mg/vrk. Arvioidut annokset milligrammoina painokiloa kohti ovat noin 7 % äidin vuorokausiannoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä tavanomaisissa farmakologista turvallisuutta koskeneissa tutkimuksissa pregabaliini oli hyvin siedetty hoitoannoksia vastaavilla annoksilla. Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan annon toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin keskushermostovaikutuksia, mukaan lukien hypoaktiivisuus, hyperaktiivisuus ja ataksia. Iäkkäillä albiinorotilla usein havaitun verkkokalvon surkastuman ilmaantuvuus lisääntyi, kun pitkäaikainen pregabaliinialtistus oli ≥ 5 kertaa suurempi kuin keskimääräinen altistus ihmisellä käytettäessä suositeltua enimmäishoitoannosta.

Pregabaliini ei ollut teratogeeninen hiirillä, rotilla eikä kaniineilla. Se oli sikiötoksinen rotilla ja kaniineilla vain silloin, kun pitoisuus ylitti riittävästi altistuksen ihmisellä. Pre-/postnataalisissa toksisuustutkimuksissa pregabaliini aiheutti rotanpoikasissa kehityshäiriöitä, kun altistus oli ≥ 2 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisaltistus.

Naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen vaikuttavia haittoja on todettu vain silloin, kun on käytetty altistuksia, jotka ylittävät terapeuttisen altistuksen suuresti. Urosten lisääntymiselimiin ja spermaparametreihin kohdistuneet haitat olivat palautuvia ja niitä todettiin vain silloin, kun on käytetty altistuksia, jotka ylittävät terapeuttisen altistuksen suuresti tai haitat liittyivät urosrottien lisääntymiselimissä tapahtuneisiin spontaaneihin degeneratiivisiin prosesseihin. Tämän vuoksi vaikutuksilla on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys tai ei mitään merkitystä.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimustulosten perusteella pregabaliini ei ole genotoksinen.

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset pregabaliinilla tehtiin rotilla ja hiirillä. Rotilla ei havaittu kasvaimia, kun altistus oli enintään 24-kertainen verrattuna ihmisen keskimääräiseen altistukseen suurimmalla suositellulla hoitoannoksella 600 mg/vrk. Hiirillä ei todettu kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä, kun altistukset olivat samaa luokkaa kuin keskimääräinen altistus ihmisellä. Suuremmilla altistuksilla hemangiosarkooman ilmaantuvuus hiirillä kuitenkin lisääntyi. Pregabaliinin hiirille kasvainmuodostusta aiheuttava mekanismi ei ole genotoksinen. Mekanismiin liittyy verihäiriömuutoksia

ja siihen liittyvää endoteelisolujen proliferaatiota. Tällaisia verihutalemuutoksia ei esiintynyt rotilla eikä ihmisillä lyhytkestoisista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella eikä pitkäkestoisista kliinisistä tutkimuksista saatujen rajallisten tietojen perusteella. Näyttöä ihmisille koituvasta vaarasta ei ole.

Nuorilla rotilla toksisuustyyppit eivät eroa laadullisesti täysikäisillä rotilla havaituista. Nuoret rotat ovat kuitenkin herkempiä. Kun käytettiin hoitoaltistuksia, saatiin näyttöä keskushermoston yliaktiivisuuden kliinisistä merkeistä ja bruksismista sekä joistakin kasvumuutoksista (ruumiinpainon nousu estyi tilapäisesti). Vaikutuksia kiimasykliin havaittiin, kun altistus oli 5 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Nuorilla rotilla havaittiin akustisen säpsähdysvasteen heikkenemistä 1–2 viikon kuluttua altistuksesta, joka oli yli 2 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Yhdeksän viikon kuluttua altistuksesta tätä vaikutusta ei ollut enää havaittavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Esigelatinoitu tärkkelys
Talkki (E553b)

Kapselin kuori:

25 mg kovat kapselit
Titaanidioksidi (E171)
Liivate (E441)
Musta painoväri (shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520))

50 mg, 75 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)
Liivate (E441)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta painoväri (shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520))

100 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)
Liivate (E441)
Punainen rautaoksidi (E172)
Valkoinen painoväri (shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), titaanidioksidi (E171))

150 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)
Liivate (E441)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta painoväri (shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520))

200 mg, 225 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)
Liivate (E441)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Musta painoväri (shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520))

300 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Liivate (E441)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Valkoinen painoväri (shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), titaanidioksidi (E171))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

HDPE-purkki: Valmiste on käytettävä 4 kuukauden kuluessa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg ja 300 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al): 14, 20, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kovaa kapselia rasiassa.

Pregabalin Krka 75 mg ja 150 mg kovat kapselit:

HDPE-purkki, PP-suljin: 100 kovaa kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 32451

50 mg: 32452
75 mg: 32453
100 mg: 32454
150 mg: 32455
200 mg: 32456
225 mg: 32457
300 mg : 32458

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2018