

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pregabalin Orion 25 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 50 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 75 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 100 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 150 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 225 mg kovat kapselit  
Pregabalin Orion 300 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 25 mg pregabaliinia.  
50 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 50 mg pregabaliinia.  
75 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 75 mg pregabaliinia.  
100 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 100 mg pregabaliinia.  
150 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 150 mg pregabaliinia.  
225 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 225 mg pregabaliinia.  
300 mg kapselit: Yksi kapseli sisältää 300 mg pregabaliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

25 mg kapselit: Valkoinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 11 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '10'.  
50 mg kapselit: Valkoinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 14 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '11'.  
75 mg kapselit: Oranssinvärinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 14 mm kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '12'.  
100 mg kapselit: Oranssinvärinen kansiosa / oranssinvärinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 16 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '13'.  
150 mg kapselit: Valkoinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 18 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '14'.  
225 mg kapselit: Vaalean oranssinvärinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 19 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '16'.  
300 mg kapselit: Oranssinvärinen kansiosa / valkoinen pohjaosa, pitkänomainen, pituus 21 mm, kansiosassa mustalla merkintä 'Z' ja pohjaosassa merkintä '17'.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Epilepsia

Pregabalin Orion on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistäviä.

##### Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Pregabalin Orion on tarkoitettu yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon aikuisilla.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### 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<sub>Cr</sub>) 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 sovittava 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 (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min)	Pregabaliinin kokonaisvuorokausiannos*		Annostelu/vrk
	Aloituserä (mg/vrk)	Enimmäiserä (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 Orionin 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 Orionin voi ottaa joko aterioiden yhteydessä tai niiden välillä. Pregabalin Orion 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, tajunnanmenetyt, 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 kehotettava 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; näönmenetyt, 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

Viellä ei tiedetä riittävästi siitä, miten samanaikaisten muiden epilepsiavalmisteiden käyttö olisi lopetettava sen jälkeen, kun epilepsia-kohtaukset 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. Potilaalle 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. Varovaisuutta on noudatettava pregabaliinin käytössä näille potilaille. Pregabaliinihoidon lopettaminen saattaa poistaa reaktion.

### Selkäydinvamma

Kaikenlaisten haittavaikutusten, keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ja erityisesti uneliaisuuden ilmaantuvuus suurentui potilailla, joilla oli selkäydinvamma. Tämä voi johtua selkäydinvamman hoidossa tarvittavien samanaikaisten lääkevalmisteiden (kuten antikonvulsivisten lääkeaineiden) additiivisesta vaikutuksesta, mikä tulee ottaa huomioon määrättäessä pregabaliinia tällaisille potilaille.

### Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen 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 opioidikipulääkkeet. 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, lääkähakuista 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 Orionia ei pitäisi käyttää raskausaikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (jos äidille koitua hyöty on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

### Imetys

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

### 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 Orionilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pregabalin Orion 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

Kliinisessä tutkimusohjelmassa pregabaliinille altistettiin yli 8 900 potilasta, joista yli 5 600 osallistui lumekontrolloituihin kaksoissokkotutkimuksiin. Yleisimmän ilmoitetun haittavaikutuksen 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.

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 mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). 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 selkäydinvammapotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut uudet haittavaikutukset on ilmoitettu kursivoituina.

Taulukko 2. Pregabaliinin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	
<b>Infektiot</b>	Yleinen	Nasofaryngiitti
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinainen	Neutropenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Melko harvinainen	<i>Yliherkkyys</i>
	Harvinainen	<i>Angioedeema, allerginen reaktio</i>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Yleinen	Lisääntynyt ruokahalu
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleinen	Euforinen mieliala, sekavuus, ärtyneisyys, desorientaatio, unettomuus, sukupuolivietin heikkeneminen
	Melko harvinainen	Aistiharhat, paniikkikohtaus, levottomuus, agitaatio, masennus, masentuneisuus, mielialan

		koheneminen, <i>aggressio</i> , mielialan vaihtelut, depersonalisaatio, sanojen hapuilu, poikkeavat unet, sukupuolivietin voimistuminen, orgasmivaikeus, apatia
	Harvinainen	Estottomuus
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky
	Yleinen	Ataksia, epänormaali koordinaatio, vapina, dysartria, muistinmenetys, muistin heikkeneminen, tarkkaavuuden häiriö, parestesia, hypoestesia, sedaatio, tasapainohäiriöt, letargia
	Melko harvinainen	Pyörtyminen, tokkuraisuus, myoklonus, <i>tajunnanmenetys</i> , psykomotorinen ylivilkkaus, dyskinesia, ortostaattinen heitehuimaus, intentiovapina, silmävärve, kognitiivinen häiriö, <i>psykkisiä häiriöitä</i> , puheen tuottamisen häiriö, hyporefleksia, hyperestesia, polttava tunne, makuaistin puute, <i>huonovointisuus</i>
	Harvinainen	<i>Kouristukset</i> , hajuainin häiriö, hypokinesia, dysgrafia
<b>Silmät</b>	Yleinen	Näön hämärtyminen, kaksoiskuvat
	Melko harvinainen	Perifeerisen näön menetys, näköhäiriö, silmien turvotus, näkökenttäpuutos, näöntarkkuuden heikentyminen, silmäkipu, astenopia, fotopsia, silmien kuivuminen, kyynelmuodostuksen lisääntyminen, silmän ärsytys
	Harvinainen	<i>Näönmenetys</i> , <i>keratiitti</i> , oskillopsia, syvyysnäköaistimusten muutokset, mydriaasi, karsastus, näköaistimuksen kirkkaus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Yleinen	Kiertohuimaus
	Melko harvinainen	Hyperakusia
<b>Sydän</b>	Melko harvinainen	Takykardia, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, sinusbradykardia, <i>kongestiivinen sydämen vajaatoiminta</i>
	Harvinainen	<i>QT-ajan pidentyminen</i> , sinustakykardia, sinusperäiset rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	Melko harvinainen	Hypotensio, hypertensio, kuumat aallot, kuumoitus/punoitus, raajojen kärkeosien kylmyys
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsia</b>	Melko harvinainen	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nuha, kuorsaaminen, nenän kuivuminen
	Harvinainen	<i>Keuhkoedeema</i> , kiristävä tunne kurkussa
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleinen	Oksentelu, <i>pahoinvointi</i> , ummetus, <i>ripuli</i> , ilmavaivat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Gastroesofageaalinen refluksitauti, syljenerityksen lisääntyminen, suun hypoestesia
	Harvinainen	Askites, haimatulehdus, <i>kielen turvotus</i> , nielemishäiriö
<b>Maksa ja sappi</b>	Melko harvinainen	Maksa-arvojen kohoaminen*
	Harvinainen	Keltaisuus
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Melko harvinainen	Papulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, <i>kutina</i>
	Harvinainen	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</i> , kylmä hiki
<b>Luusto, lihakset ja</b>	Yleinen	Lihaskouristukset, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu,

<b>sidekudos</b>		servikaalinen spasmi
	Melko harvinainen	Nivelturvotus, lihaskipu, lihasnykäykset, niskakipu, lihasjäykkyys
	Harvinainen	Rabdomyolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Melko harvinainen	Virtsanpidätyskyvyttömyys, dysuria
	Harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, <i>virtsaaretentio</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Yleinen	Erektiohäiriö
	Melko harvinainen	Seksuaalinen toimintahäiriö, ejakulaation viivästyminen, dysmenorrea, kipu rinnoissa
	Harvinainen	Amenorrea, nesteen erityös rinnasta, rinnan suurentuminen, <i>gynekomastia</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Aäreisturvotus, turvotus, epänormaali kävely, kaatuminen, humaltunut olo, epätavallinen olo, väsymys
	Melko harvinainen	Yleistynyt turvotus, <i>kasvoturvotus</i> , puristava tunne rintakehässä, kipu, kuume, jano, vilunväristykset, voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	Yleinen	Painonnousu
	Melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiinikinaasi, suurentunut verensokeri, verihiutalemäärän pieneneminen, suurentunut veren kreatiniini, pienentynyt veren kalium, painon aleneminen
	Harvinainen	Pienentynyt valkosolunäärä

\* suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT).

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen joillakin potilailla on todettu vieroitusoireita. Seuraavia haittoja on mainittu: unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, ahdistuneisuus, ripuli, vilustumisoireet, kouristukset, hermostuneisuus, masennus, kipu, voimakas hikoilu ja heitehuimaus, jotka viittaavat fyysiseen riippuvuuteen. Potilaalle 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 pediatrisille potilaille tehdyssä 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 hättätapahtumat olivat uneliaisuus, kuume, ylähengitystieinfektio, ruokahalun lisääntyminen, painonnousu ja nasofaryngiitti (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

#### Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden hättävistä vaikutuksista rekisteri  
 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: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX16

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

### Vaikutusmekanismi

Pregabaliini sitoutuu keskushermostossa jänniteherkkien kalsiumkanavien lisäalayksikköön ( $\alpha_2$ - $\delta$ -proteiini).

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### 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 haittatapahtumat olivat samanlaisia kuin aikuisilla. Tulokset 12 viikon lumekontrolloidusta tutkimuksesta, johon osallistui 295 iältään 4–16-vuotiasta pediatria potilasta ja jossa arvioitiin pregabaliinin tehoa ja turvallisuutta paikallisalkuisten epilepsia-kohtausten lisälääkehoitona, ja yhden vuoden avoimesta turvallisuustutkimuksesta, johon osallistui 54 pediatria epilepsiapotilasta, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 16 vuoteen, osoittavat, että kuume ja ylempien hengitysteiden infektiot -haittatapahtumia havaittiin useammin kuin aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

12 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa pediatriset 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 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (4–8 vk) vähintään 50 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan 52 % :lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 38 % :lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa näön hämärtymistä ilmoitti suurempi osa pregabaliinilla kuin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Näkökyky korjaantui useimmissa tapauksissa hoidon jatkuessa. Kontrolloiduissa 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 ja epilepsialääkkeitä saavilla 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 hyötösuus on arviolta  $\geq 90$  % 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 metaboloitu 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.

#### Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka- ja siedettävyystutkimuksessa pregabaliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatrisilla 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 pediatrisille 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 pediatrisilla potilailla, johtuen 43 % suurentuneesta painon mukaan vakioidusta puhdistumasta näillä potilailla verrattuna potilaisiin, jotka painoivat 30 kg tai enemmän.

Pregabaliinin terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin noin 3–4 tuntia korkeintaan 6-vuotiailla pediatrisilla potilailla ja 4–6 tuntia 7-vuotiailla ja sitä vanhemmilla pediatrisilla 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 pediatrisilla 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 farmakokinetikkaan. Pregabaliini erittyi rintamaitoon. Vakaan tilan pregabaliinipitoisuudet rintamaidossa olivat keskimäärin noin 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  $\geq 5$  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  $\geq 2$  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 verihäiriömuutoksia 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 ydin*  
Maissitärkkelys  
Talkki

*Kapselin kuori*  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate  
Vesi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Rautaoksidi, punainen (E172) (*vain 75 mg, 100 mg, 225 mg ja 300 mg*)

*Painoväri*  
Sellakka (E904)  
Rautaoksidi, musta (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/alumiiniläpipainoliуска, jossa on 14, 56, 84, 98 tai 200 kapselia.  
HDPE pullo, jossa on 56 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

25 mg: 32467  
50 mg: 32468  
75 mg: 32469  
100 mg: 32470  
150 mg: 32471

225 mg: 32472  
300 mg: 32473

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.2.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.2018