

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

Kapseli, kova (kapseli)

25 mg kovat 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: 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: 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: 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: 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: 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: 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: 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

Neuropaattinen kipu

Pregabalin Krka –valmiste on tarkoitettu perifeerisen ja sentraalisen neuropaattisen kivun hoitoon aikuisilla.

Epilepsia

Pregabalin Krka –valmiste on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Pregabalin Krka –valmiste on tarkoitettu yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Neuropaattinen 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 eliminoiduu 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:

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

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 _{cr}) (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 ⁺

* Kokonaisvuorokausieros (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.

Vaikea-asteiset ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Pregabaliinihoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista ja ihoreaktioista on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, pregabaliinin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

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 epilepsiavalmisteen käytön lopettaminen

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

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 antikonvulsivisten lääkeaineiden) additiivisesta vaikutuksesta, mikä tulee ottaa huomioon määrättäessä pregabaliinia tällaisille potilaille.

Hengityslama

Pregabaliinin käytön yhteydessä on raportoitu vaikeaa hengityslamaa. Tämän vaikean haittavaikutuksen riski saattaa olla tavanomaista suurempi, jos potilaan hengitystoiminta on heikentynyt, potilaalla on neurologinen tai hengityselinsairaus, munuaisten vajaatoimintaa tai potilas käyttää samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia aineita tai on iäkäs. Näiden potilasryhmien annosta saattaa olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2).

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 mekanismia ei tunneta. Tapauksia, joihin liittyy itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä, on havaittu pregabaliinilla hoidetuilla potilailla markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Epidemiologinen tutkimus, jossa käytettiin itsekontrolloitua tutkimusasetelmaa (hoitojaksoja verrataan saman yksilön ei-hoitojaksoihin), antoi näyttöä siitä, että pregabaliinilla hoidetuilla potilailla on suurentunut itsetuhoisen käyttäytymisen alkamisen ja itsemurhan riski.

Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee. Potilaita on seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Pregabaliinihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä ilmenee.

Alemman maha-suolikanavan hidastunut toiminta

Pregabaliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, jotka liittyvät alemman maha-suolikanavan hidastuneeseen toimintaan (esim. suolen tukkeuma, paralyyttinen 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).

Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

Varovaisuutta neuvotaan noudattamaan määrättäessä pregabaliinia samanaikaisesti opioidien kanssa keskushermoston toiminnan lamaantumisriskin vuoksi (ks. kohta 4.5). Opioidien käyttäjille tehdyssä tapaus-verrokkitutkimuksessa opioidiin liittyvän kuoleman riski oli suurempi potilailla, jotka käyttivät pregabaliinia samanaikaisesti opioidin kanssa, kuin pelkkää opioidia käyttävillä henkilöillä (vakioitu ristitulo suhde [aOR] 1,68 [95 %:n luottamusväli 1,19–2,36]). Tämä kohonnut riski havaittiin käytettäessä pieniä pregabaliiniannoksia (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95 %:n luottamusväli 1,04–2,22]), ja suurempien pregabaliiniannosten käyttöön näyttäisi liittyvän tätäkin suurempi riski (> 300 mg, aOR 2,51 [95 %:n luottamusväli 1,24–5,06]).

Väärinkäyttö, päihdekäyttö tai riippuvuus

Pregabaliini voi aiheuttaa lääkeriippuvuutta, joka voi ilmetä terapeuttisilla annoksilla. Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden tahallista väärinkäyttöä, voi olla tavanomaista suurempi pregabaliinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riski, joten pregabaliinin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen. Potilas on arvioitava tarkoin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riskin suhteen ennen pregabaliinin määräämistä. Pregabaliinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin pregabaliinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden, kuten toleranssin kehittymisen, annoksen nostamisen ja lääkehakuisen käyttäytymisen, varalta.

Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Seuraavia oireita on raportoitu: unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, ahdistuneisuus, ripuli, vilustumisoreet, hermostuneisuus, masennus, kipu, kouristukset, voimakas hikoilu ja heitehuimaus. Vieroitusoireiden ilmeneminen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos pregabaliinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

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.

Enkefalopatia

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy

Pregabaliini voi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana käytettynä aiheuttaa sikiölle vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Pregabaliinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei sen hyöty äidille

ole selkeästi sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä hoidon aikana tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

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, karbamatsipiini, 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. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu hengityksen lamaa, koomaa ja kuolemia potilailla, jotka käyttävät pregabaliinia ja opioideja ja/tai 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä hoidon aikana tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Pregabaliinin on osoitettu läpäisevän rottien istukan (ks. kohta 5.2). Pregabaliini voi läpäistä ihmisen istukan.

Vakavat synnynäiset epämuodostumat

Yli 2 700 pregabaliinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta käsittävän pohjoismaisen havainnoivan tutkimuksen tiedot osoittivat, että vakavien synnynäisten epämuodostumien esiintyvyys pregabaliinille altistuneilla pediatriisilla potilailla (elävät ja kuolleena syntyneet) oli suurempi kuin pregabaliinille altistumattomilla (5,9 % vs. 4,1 %).

Vakavien synnynäisten epämuodostumien riski pregabaliinille ensimmäisellä raskauskolmanneksella altistuneilla pediatriisilla potilailla oli hieman suurempi kuin pregabaliinille altistumattomilla (vakioitu esiintyvyyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 1,14 [0,96–1,35]) sekä verrattuna siihen potilasjoukkoon, joka altistui lamotrigiinille (1,29 [1,01–1,65]) tai duloksetiinille (1,39 [1,07–1,82]).

Spesifisistä epämuodostumista tehdyt analyysit osoittivat hermoston ja silmien epämuodostumien, suu- ja kasvohalkioiden, virtsateiden epämuodostumien ja sukupuolielinten epämuodostumien riskin olevan tavanomaista suurempi, mutta lukumäärät olivat pieniä ja arviot epätarkkoja.

Pregabaliinia 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 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 koneidenkäyttökykyyn

Pregabalin Krkalla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pregabalin Krka voi aiheuttaa heitehuimausta ja uneliaisuutta, joten se voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. 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. Yleisimmän 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 esiintyvyyden 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, itsetuhoinen käyttäytyminen, itsetuhoiset ajatukset.
Tuntematon	<i>Lääkeriippuvuus</i>
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>psykkisiä häiriöitä</i> , puheen tuottamisen häiriö, hyporefleksia, hyperestesia, polttava tunne, makuaistin puute, <i>huonovointisuus</i>
Harvinaiset	<i>Kouristukset</i> , hajuaistin häiriö, hypokinesia, dysgrafia, parkinsonismi
Silmät	
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, kuumoituspunoitus, raajojen kärkeisien kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nuha, kuorsaaminen, nenän kuivuminen
Harvinaiset	<i>Keuhkoedeema</i> , kiristävä tunne kurkussa
Tuntematon	Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Oksentelu, <i>pahoinvointi</i> , ummetus, <i>ripuli</i> , ilmavaivat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Gastroesofageaalinen refluksitauti, syljenerityksen lisääntyminen, suun

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
	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>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi</i> , <i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä</i> , kylmä hiki
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Lihaskouristukset, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, servikaalinen spasmi
Melko harvinaiset	Nivelturvotus, lihaskipu, lihasnykäykset, niskakipu, lihasjäykkyys
Harvinaiset	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinaiset	Virtsanpidätyskyvyttömyys, dysuria
Harvinaiset	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, <i>virtsa-retentio</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Erektiohäiriö
Melko harvinaiset	Seksuaalinen toimintahäiriö, ejakulaation viivästyminen, dysmenorrea, kipu rinnoissa
Harvinaiset	Amenorrea, nesteen erityös 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
Melko harvinaiset	Suurentunut veren kreatiini-kinaasi, suurentunut verensokeri, verihiutalemäärän pieneneminen, suurentunut veren kreatiniini, pienentynyt veren kalium, painon aleneminen
Harvinaiset	Pienentynyt valkosolumäärä

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

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen pregabaliinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Seuraavia oireita on raportoitu: unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, ahdistuneisuus, ripuli, vilustumisoireet, kouristukset, hermostuneisuus, masennus, kipu, voimakas hikoilu ja heitehuimaus. Nämä oireet voivat osoittaa lääkeriippuvuuden. Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että pitkäaikaisen pregabaliinihoidon lopettamiseen liittyvien vieroitusoireiden esiintymistiheys ja vaikeusaste voivat olla annoksesta riippuvaisia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Viidessä pediatrisessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia, jotka olivat tai eivät olleet toissijaisesti yleistäviä (12 viikon teho- ja turvallisuusseurantatutkimus 4-16-vuotiaille potilaille, n = 295; 14 päivän teho- ja turvallisuustutkimus potilaille, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta < 4 vuoteen, n = 175; farmakokinetiikka- ja siedettävyystutkimus, n = 65; ja kaksi avointa 1 vuoden turvallisuusseurantatutkimusta, n = 54 ja n = 431) 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. 14 päivän tutkimuksessa yleisimmät pregabaliinihoidossa havaitut haittatapahtumat olivat uneliaisuus, ylähengitystieinfektio ja kuume (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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.

Kouristuskohotuksia 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 ($\alpha_2\text{-}\delta$ -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 hoitjakson 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 siedettävyystutkimuksessa 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-vuotiaista pediatriasta potilasta ja 14 päivän lumekontrolloidusta tutkimuksesta, johon osallistui 175 pediatriasta potilasta, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta < 4 vuoteen, ja jossa arvioitiin pregabaliinin tehoa ja turvallisuutta paikallisalkuisen epilepsia-kohtausten lisälääkehoitona, ja kahdesta yhden vuoden avoimesta turvallisuustutkimuksesta, johon osallistui 54 ja 431 pediatriasta 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 (ikä 4-16 vuotta) 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.

14 päivän lumekontrolloidussa tutkimuksessa pediatriset potilaat (ikä 1 kuukautta – < 4 vuotta) saivat pregabaliinia joko 7 mg/kg/vrk tai 14 mg/kg/vrk tai lumelääkettä. 24 tunnin kohtaustiheyden mediaani oli lähtötilanteessa 4,7 ja loppukäynnillä 3,8 pregabaliiniannoksen ollessa 7 mg/kg/vrk, 5,4 ja 1,4 pregabaliiniannoksen ollessa 14 mg/kg/vrk ja 2,9 ja 2,3 lumelääkeryhmässä. Pregabaliiniannos 14 mg/kg/vrk pienensi merkittävästi paikallisalkuisen epilepsia-kohtausten logaritmisesti muunnettua esiintymistiheyttä lumelääkkeeseen verrattuna (p = 0,0223). Pregabaliiniannoksella 7 mg/kg/vrk ei osoitettu etua kohtaustiheydessä suhteessa lumelääkkeeseen.

12 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa primaaristi yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia saavilla henkilöillä 219 tutkittavaa (iältään 5–65 vuotiaita, joista 66 oli 5–16-vuotiaita) sai lisälääkehoitona pregabaliinia 5 mg/kg/vrk (enintään 300 mg/vrk), 10 mg/kg/vrk (enintään 600 mg/vrk) tai lumelääkettä. Primaaristi yleistyvät toonis-klooniset kohtaukset vähenivät vähintään puoleen (50 %) 41,3 %:lla potilaista, jotka saivat pregabaliinia 5 mg/kg/vrk, 38,9 %:lla potilaista, jotka saivat pregabaliinia 10 mg/kg/vrk, ja 41,7 %: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 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 siedettävyydetutkimuksessa pregabaliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriassa 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 pediatrialle 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 pediatriassa 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 pediatriassa potilailla ja 4–6 tuntia 7-vuotiailla ja sitä vanhemmilla pediatriassa 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 pediatriassa 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 verihitalemuutoksia ja siihen liittyvää endoteelisolujen proliferaatiota. Tällaisia verihitalemuutoksia 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

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

50 mg, 75 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Keltainen rautaoksidi (E172)

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

100 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Punainen rautaoksidi (E172)

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

150 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

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

200 mg, 225 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

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

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 Kestoaika

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):

3 vuotta

Pregabalin Krka 75 mg ja 150 mg kovat kapselit:

HDPE-purkki:

3 vuotta

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (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: 28.01.2015
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 15.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Krka 25 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 50 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 75 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 100 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 150 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 200 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 225 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg respektive 300 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel)

25 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är vit. Kapselhättan är märkt med svart märkning P25. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 13,8 – 14,8 mm.
50 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är gul. Kapselhättan är märkt med svart märkning P50. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 15,3 – 16,2 mm.
75 mg hårda kapslar: Kapselstommen är brungul, kapselhättan är brungul. Kapselhättan är märkt med svart märkning P75. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 13,8 – 14,8 mm.
100 mg hårda kapslar: Kapselstommen är rödbrun, kapselhättan är rödbrun. Kapselhättan är märkt med vit märkning P100. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 15,3 – 16,2 mm.
150 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är gulbrun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P150. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 17,2 – 18,3 mm.
200 mg hårda kapslar: Kapselstommen är brun, kapselhättan är brun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P200. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 18,7 – 19,8 mm.
225 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är brun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P225. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 18,7 – 19,8 mm.
300 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är mörkbrun. Kapselhättan är märkt med vit märkning P300. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 20,0 – 22,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neuropatisk smärta

Pregabalin Krka är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

Epilepsi

Pregabalin Krka är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Krka är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

Neuropatisk smärta

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

Epilepsi

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

Generaliserat ångestsyndrom

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet. Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance (CLcr), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{\text{serumkreatinin (}\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen

Kreatininclearance (CLcr) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	Dosen kan uppdelas enligt följande:
≥ 60	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag
≥ 30 - < 60	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag

≥ 15 - < 30	25 – 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag
< 15	25	75	Ett doseringstillfälle per dag
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos+

* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

+ Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Pregabalin Krkas säkerhet och effekt hos barn under 12 år och ungdomar (12–17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Pregabalin Krka kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Krka är endast för peroral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som kan vara livshotande eller dödliga, har i sällsynta fall rapporterats i samband med pregabalin-behandling. I samband med att läkemedlet förskrivs bör patienten informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant för hudbiverkningar. Vid tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner ska pregabalin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av

nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfallen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärtkärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

Andningsdepression

Allvarlig andningsdepression har rapporterats kopplat till användning av pregabalin. Patienter med nedsatt andningsfunktion, sjukdom i andningssystemet eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva läkemedel och äldre kan löpa högre risk att få denna allvarliga biverkning. Dosjusteringar kan krävas för sådana patienter (se avsnitt 4.2).

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. Fall med suicidtankar och självmordsbeteende har observerats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med pregabalin (se avsnitt 4.8). En epidemiologisk studie där man använde sig av egenkontroll (jämförde behandlingsperioder med perioder utan behandling hos en och samma individ) visade på en ökad risk för utveckling av självmordsbeteende och självmord hos patienter som behandlades med pregabalin.

Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienterna ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Utsättning av pregabalin ska övervägas vid suicidtankar och självmordsbeteende.

Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

Samtidig användning med opioider

Försiktighet bör iakttagas när pregabalin förskrivs samtidigt med opioider på grund av risken för CNS-depression (se avsnitt 4.5). I en fall-kontrollstudie av opioidanvändare hade de patienter som tog pregabalin samtidigt med en opioid en förhöjd risk för opioidrelaterad död jämfört med enbart opioidanvändning (justerad oddskvot [aOR], 1,68 [95 % KI, 1,19 - 2,36]). Denna ökade risk observerades vid låga doser av pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95 % KI, 1,04 - 2,22]) och det fanns en trend för en större risk vid höga doser av pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95 % KI 1,24 - 5,06]).

Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Pregabalin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av pregabalin, och pregabalin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan pregabalin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas nog.

Patienter som behandlas med pregabalin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin, till exempel utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsöskande beteende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Följande symtom har rapporterats: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad pregabalin-behandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om pregabalin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal-anfall, kan förekomma under behandling med pregabalin eller kort efter utsättning av pregabalin.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtomen kan vara dosrelaterade.

Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

Fertila kvinnor/Preventivmetoder

Användning av pregabalin under den första graviditestrimestern kan orsaka allvarliga missbildningar hos fostret. Pregabalin ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

In vivo studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramid hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt, koma och dödsfall hos patienter som använt pregabalin tillsammans med opioider och/eller med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxikodon.

Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pregabalin har visats passera placenta hos råttor (se avsnitt 5.2). Pregabalin kan eventuellt passera placenta hos människa.

Allvarliga medfödda missbildningar

Data från en nordisk observationsstudie på över 2 700 graviditeter med exponering för pregabalin under den första trimestern visade högre prevalens av allvarliga medfödda missbildningar hos barn (levande födda eller dödfödda) som exponerats för pregabalin än i populationen som inte exponerats (5,9 % jämfört med 4,1 %).

Risken för allvarliga medfödda missbildningar i den pediatrika population som exponerats för pregabalin under den första trimestern var något förhöjd jämfört med i populationen som inte exponerats (justerad prevalenskvot och 95 % konfidensintervall: 1,14 [0,96–1,35]) och jämfört med populationen som exponerats för lamotrigin (1,29 [1,01–1,65]) eller för duloxetine (1,39 [1,07–1,82]).

Analyser av specifika missbildningar visade på en högre risk för missbildningar i nervsystemet, ögonen, läpp-käk-gomspalt samt missbildningar i urinvägar och könsorgan, men antalet var lågt och beräkningarna inte exakta.

Pregabalin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalins effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pregabalin Krka har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Krka kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. De vanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

Tabell över biverkningar

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och/eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

Tabell 2. Biverkningar av pregabalin

Systemorganklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnesstämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar,

Systemorganklass	Biverkningar
Sällsynta	depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Ingen känd frekvens	Disinhibition, självmordsbeteende, suicidtankar
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Läkemedelsberoende</i>
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi, parkinsonism
Ögon	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
Hjärtat	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT-intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
Ingen känd frekvens	Andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Toxisk epidermal nekrolis</i> , <i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar,
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rhabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst

Systemorganklass	Biverkningar
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstörade bröst, <i>gynecomasti</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbing, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtsammningskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
Undersökningar	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT).

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Följande symtom har rapporterats: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel. Dessa symtom kan tyda på läkemedelsberoende. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid fem pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter i åldrarna 4 till 16 år, n = 295; en 14-dagarsstudie av effekt och säkerhet på patienter som fyllt 1 månad men inte 4 år, n = 175; en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n = 65, samt två 1-åriga öppna uppföljande säkerhetsstudier, n = 54 och n = 431) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrex, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 14-dagarsstudien var somnolens, övre luftvägsinfektion och pyrex (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet.

Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX16.

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ($\alpha_2\text{-}\delta$ protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Neuropatisk smärta

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 % -ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 % -ig förbättring av smärtan.

Epilepsi

Tilläggsbehandling

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatriska patienter under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder ($n = 65$) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatriska patienter i åldrarna 4 till 16 år och en placebokontrollerad 14-dagarsstudie på 175 pediatriska patienter som fyllt 1 månad men inte 4 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt två 1-åriga öppna säkerhetsstudier av 54 respektive 431 pediatriska patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatriska patienter (i åldrarna 4 till 16 år) pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller

placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ($p = 0,0068$ jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ($p = 0,2600$ jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

I den placebokontrollerade 14-dagarsstudien fick pediatrika patienter (som fyllt 1 månad men inte 4 år) pregabalin 7 mg/kg/dag, pregabalin 14 mg/kg/dag eller placebo. Medianen för 24 timmars frekvenser av anfall vid baslinjen och vid det sista besöket var 4,7 respektive 3,8 för pregabalin 7 mg/kg/dag, 5,4 respektive 1,4 för pregabalin 14 mg/kg/dag och 2,9 respektive 2,3 för placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dag gav en signifikant minskning av den log-transformerade frekvensen av partiella anfall jämfört med placebo ($p = 0,0223$), men pregabalin 7 mg/kg/dag visade ingen förbättring jämfört med placebo.

I en placebokontrollerad 12-veckorsstudie med patienter med primära generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall fick 219 patienter (i åldern 5 till 65 år, varav 66 var i åldern 5 till 16 år) pregabalin 5 mg/kg/dag (högst 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo som tilläggshandling. Procentandelen av patienterna som hade en minst 50 %-ig minskning av PGTC-anfallen var 41,3 %, 38,9 % och 41,7 % för pregabalin 5 mg/kg/dag, pregabalin 10 mg/kg/dag respektive placebo.

Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symtom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Ophthalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottensspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till ≥ 90 % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av C_{max} med cirka 25-30 % och en fördröjning av t_{max} till cirka 2,5 timmar.

Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

Biotransformation

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

Elimination

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (<20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna C_{max} och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad kroppsviktjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde ≥ 30 kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktsskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är ≥ 5 gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar > 2 gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermaparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för

pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämmning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar >2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Pregelatiniserad stärkelse
Talk (E553b)

Kapselskal:

25 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin

Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

50 mg och 75 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

100 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Vitt bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

150 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

200 mg och 225 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

300 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)

Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Vitt bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar:
Blister (PVC/PVDC//Al):
3 år

Pregabalin Krka 75 mg och 150 mg hårda kapslar:
HDPE-plastburk:
3 år

HDPE-plastburk: Efter första öppnandet av burken ska innehållet förbrukas inom 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar:
Blister (PVC/PVDC//Al): 14, 20, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 hårda kapslar, i en kartong.

Pregabalin Krka 75 mg och 150 mg hårda kapslar:
HDPE-plastburk, PP-förslutning: 100 hårda kapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.01.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2022