

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pregabalin ratiopharm 25 mg kovat kapselit
Pregabalin ratiopharm 75 mg kovat kapselit
Pregabalin ratiopharm 150 mg kovat kapselit
Pregabalin ratiopharm 225 mg kovat kapselit
Pregabalin ratiopharm 300 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Pregabalin ratiopharm 25 mg kaps:

Luunvalkoiset, läpinäkymättömät, kovat liivatekapselit (koko 3), joiden runko-osaan on painatettu musta ”25”-tunnus.

Pregabalin ratiopharm 75 mg kaps:

Läpinäkymättömät, kovat liivatekapselit (koko 3), joiden kansiosa on pinkki ja runko-osa luunvalkoinen. Runko-osaan on painettu musta ”75”-tunnus.

Pregabalin ratiopharm 150 mg kaps:

Luunvalkoiset, läpinäkymättömät, kovat liivatekapselit (koko 2), joiden runko-osaan on painettu musta ”150”-tunnus.

Pregabalin ratiopharm 225 mg kaps:

Läpinäkymättömät, kovat liivatekapselit (koko 1), joiden kansi-osa on ihonsävyinen ja runko-osa luunvalkoinen. Runko-osaan on painettu musta ”225”-tunnus.

Pregabalin ratiopharm 300 mg kaps:

Läpinäkymättömät, kovat liivatekapselit (koko 0), joiden kansi-osa on pinkki ja runko-osa luunvalkoinen. Runko-osaan on painettu musta ”300”-tunnus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neuropaattinen kipu

Pregabalin ratiopharm on tarkoitettu perifeerisen ja sentraalisen neuropaattisen kivun hoitoon aikuisilla.

Epilepsia

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

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Pregabalin ratiopharm on tarkoitettu yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Neuroopaattinen kipu

Pregabaliinihoidon voi aloittaa annoksella 150 mg päivässä, jaettuna kahteen tai kolmeen osannokseen. Potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan vuorokausiannos voidaan suurentaa 300 mg:aan 3–7 päivän jälkeen, ja edelleen tarvittaessa enimmäisvuorokausiannokseen 600 mg toisen 7 vrkn jälkeen.

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:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = [(1,23 \times [140 - \text{ikä (v)}] \times \text{paino (kg)}) / \text{seerumin kreatiini (mikromol/l)}] \times 0,85 \text{ naispotilaille}$$

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

Taulukko 1. Pregabaliiniannoksen sovittaminen munuaistoiminnan mukaan

Kreatiniinipuhdistuma (CL_{cr}) (ml/min)	Pregabaliinin kokonaisvuorokausiannos*		Annostelu/vrk
	Aloitusannos (mg/vrk)	Enimmäisannos (mg/vrk)	
≥ 60	150	600	jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen
$\geq 30 - < 60$	75	300	jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen
$\geq 15 - < 30$	25–50	150	kerta-annoksena tai jaettuna kahteen

			annokseen
< 15	25	75	kerta-annoksena
Lisäannos (mg) hemodialyysin jälkeen			
	25	100	kerta-annoksena [†]

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

[†]Lisäannos tarkoittaa yhtä lisäannosta

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Pregabaliinin 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 ratiopharmin voi ottaa joko aterioiden yhteydessä tai niiden välillä.

Pregabalin ratiopharm 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 lähengitysteiden turvotusta.

Vaikeat 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 ihoreaktioita 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 hämartyminen 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 epilepsialääkkeiden käytön lopettaminen

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Pregabaliinin markkinoilletulon jälkeen joillakin potilailla on ilmoitettu kongestiivista sydämen vajaatoimintaa. Tällainen reaktio on useimmiten ilmennyt sydän- ja verisuonielimistöltään heikentyneillä iäkkäillä potilailla, jotka ovat saaneet pregabaliinia neuropaattisen kivun hoitoon. 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 markkinoilletulon jälkeen on raportoitu tapauksia, jotka liittyvät alemman mahasuolikanavan 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 opioideja käyttävillä henkilöillä (vakioitu ristitulosuhde [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

Pregabalin ratiopharm 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 He delmällisyys, 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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (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.

Pregabalin ratiopharm -valmistetta ei pitäisi käyttää raskausaikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (jos äidille koituva hyöty on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Pregabaliinin vaikutuksista naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Valmisteen markkinoilletulon 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 ravitus	
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>psyykkisiä 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, oskillopsia, syvyysnäköaistimusten muutokset, mydriaasi, karsastus, näköaistimuksen kirkkaus.</i>
Kuulo ja tasapainoelin	

Yleiset

Melko harvinaiset

Sydän

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Verisuonisto

Melko harvinaiset

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Tuntematon

Ruoansulatuselimistö

Yleiset

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Hyvin harvinaiset

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleiset

Melko harvinaiset

Harvinaiset

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset

Kiertohuimaus.

Hyperakusia.

Takykardia, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, sinusbradykardia, *kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*.

QT-ajan pidentyminen, sinustakykardia, sinusperäiset rytmihäiriöt.

Hypotensio, hypertensio, kuumat aallot, kuumeitus/punoitus, raajojen kärkiosien kylmyys.

Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nuha, kuorsaaminen, nenän kuivuminen.

Keuhkoedeema, kiristävä tunne kurkussa.

Hengityslama

Oksentelu, *pahoinvointi*, ummetus, *ripuli*, ilmavaivat, vatsan pingotus, suun kuivuminen.

Gastroesofageaalinen refluksitauti, syljenerityksen lisääntyminen, suun hypoestesia. Askites, haimatulehdus, *kielen turvotus*, nielemishäiriö.

Kohonneet maksaentsyymiarvot*

Keltaisuus

Maksan vajaatoiminta, hepatiitti

Papulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, *kutina*.

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, *Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, kylmä hiki.

Lihaskouristukset, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, servikaalinen spasmi.

Nivelturvotus, lihaskipu, lihasnykäykset, niskakipu, lihasjäykkyys.

Rabdomyolyyysi.

Virtsanpidätyskyvyttömyys, dysuria.

Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, *virtsaaretentio*.

Erektiohäiriö.

Seksuaalinen toimintahäiriö, ejakulaation viivästyminen, dysmenorrea, kipu rinnoissa.

Amenorrea, nesteen eritys rinnasta, rinnan suurentuminen, *gynekomastia*.

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 kreatiinihämö, 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 siedettävyydetutkimus, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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

Harvinaisia koomatapauksia on raportoitu.

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: Analgeetit, muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BF02

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Neuroopaattinen kipu

Pregabaliinin teho on osoitettu diabeettista neuropatiaa, vyöruusun jälkeistä hermokipua sekä selkäydinvammasta johtuvaa kipua koskevissa tutkimuksissa. Tehoa ei ole tutkittu muissa neuroopaattisen kivun malleissa.

Pregabaliinilla on suoritettu 10 kontrolloitua, enimmillään 13 viikkoa kestänyttä kliinistä tutkimusta, joissa lääkettä annosteltiin kahdesti päivässä (BID), ja enimmillään 8 viikkoa kestänyttä kliinistä tutkimusta, joissa lääkettä annosteltiin kolmesti päivässä (TID). Yleisesti ottaen lääkkeen turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samankaltaiset sekä BID- että TID-tutkimuksissa.

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

Perifeeristä neuroopaattista kipua koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 35 % pregabaliinihoitoa saaneista potilaista ja 18 % lumelääkettä saaneista potilaista koki 50 %:n parannuksen kipupisteiden osalta. Vastaavat luvut potilailla, jotka eivät kokeneet uneliaisuutta, olivat 33 % pregabaliinia saaneista potilaista ja 18 % lumelääkettä saaneista. Niiden potilaiden keskuudessa, jotka kokivat uneliaisuutta, 48 % pregabaliinia saaneista potilaista ja 16 % lumelääkettä saaneista potilaista koki 50 %:n parannuksen kipupisteiden osalta.

Kipupistemäärä parani 50 % sentraalista neuroopaattista 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 haittapahtumat olivat samanlaisia kuin aikuisilla. Tulokset 12 viikon lumekontrolloidusta tutkimuksesta, johon osallistui 295 iältään 4–16-vuotiaasta pediatria potilasta ja 14 päivän lumekontrolloidusta tutkimuksesta, johon osallistui 175 pediatria potilasta, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta < 4 vuoteen, ja joissa arvioitiin pregabaliinin tehoa ja turvallisuutta paikallisalkuisten epilepsia-kohtausten lisälääkehoitona, ja kahdesta yhden vuoden avoimesta turvallisuustutkimuksesta, joihin osallistui 54 ja 431 pediatria epilepsiapotilasta, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 16 vuoteen, osoittavat, että kuume ja ylempien hengitysteiden infektiot -haittapahtumia havaittiin useammin kuin aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

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

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

potilaista. Näkökenttämuutoksia todettiin 12,4 %:lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 11,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Silmänpohjamuutoksia havaittiin 1,7 %:lla pregabaliinilla hoidetuista potilaista ja 2,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Pregabaliinin vakaan tilan farmakokineetiikka on samankaltainen terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, epilepsialääkkeitä saavilla potilailla ja potilailla, jotka kärsivät kroonisista kivuista.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Pregabaliini eliminoituu yleisestä verenkierrosta ensisijaisesti erittymällä virtsaan muuttumattomana lääkeaineena.

Pregabaliinin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 6,3 h. Sen plasma- ja munuaispuhdistumat ovat suorassa suhteessa kreatiiniinipuhdistumaan (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 farmakokineetiikka on lineaarinen suositellulla vuorokausiannoksella. Pregabaliinin farmakokineetiikka vaihtelee yksilöiden välillä vain vähän (<20 %). Toistuvassa annossa farmakokineetiikka 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 kreatiiniinipuhdistumaan. 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 siedettävyydetutkimuksissa pregabaliinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatrisilla epilepsiapotilailla (ikäryhmät: 1–23 kuukautta, 2–6 vuotta, 7–11 vuotta ja 12–16 vuotta) annoksilla 2,5, 5, 10 ja 15 mg/kg/vrk.

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

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

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

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

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

Läkkäät

Pregabaliinipuhdistuma yleensä pienenee iän myötä. Suun kautta annetun pregabaliinin puhdistuma pienenee yhdenmukaisesti iän myötä pienenevän kreatiinipuhdistuman 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 rintamaitoon. Vakaan tilan pregabaliinipitoisuudet rintamaidossa olivat keskimäärin noin 76 % äidin plasman vakaan tilan pitoisuuksista. Arvioitu imeväisen saama annos rintamaidosta (olettaen että maidonkulutus on keskimäärin 150 ml/kg/vrk) olisi siten 0,31 mg/kg/vrk, kun äiti saa pregabaliinia 300 mg/vrk, ja vastaavasti 0,62 mg/kg/vrk, kun äiti saa pregabaliinia maksimiannoksen 600 mg/vrk. Arvioidut annokset milligrammoina painokiloa kohti ovat noin 7 % äidin vuorokausiannoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä tavanomaisissa farmakologista turvallisuutta koskeneissa tutkimuksissa pregabaliini oli hyvin siedetty hoitoannoksia vastaavilla annoksilla. Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan annon toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin keskushermostovaikutuksia, mukaan lukien hypoaktiivisuus, hyperaktiivisuus ja ataksia. Iäkkäillä albiinorotilla usein havaitun verkkokalvon surkastuman ilmaantuvuus lisääntyi, kun pitkäaikainen pregabaliinialtistus oli ≥ 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 verihütalemuutoksia ja siihen liittyvää endoteelisolujen proliferaatiota. Tällaisia verihütalemuutoksia 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:

Mannitoli

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Talkki

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Keltainen rautaoksidi (E172)

75 mg, 225 mg ja 300 mg kapselit:

Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri:

Shellakka

Propyleeniglykoli

Väkevä ammoniakkiliuos

Musta rataoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkin kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pregabalin ratiopharm 25 mg kaps:

PVC/Al-läpipainolevyt tai kerta-annospakatut läpipainolevyt, joissa on 14, 14 x 1, 21, 21 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 84 x 1, 90, 100 tai 100 x 1 kapselia.

Pregabalin ratiopharm 75 mg kaps:

PVC/Al-läpipainolevyt tai kerta-annospakatut läpipainolevyt, joissa on 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 90, 100 tai 100 x 1 kapselia.

Lisäksi Pregabalin ratiopharm 75 mg kapseleita on saatavana PP:stä valmistetu in kansin varustetuissa HDPE-purkeissa, joissa on 200 kapselia.

Pregabalin ratiopharm 150 mg kaps:

PVC/Al-läpipainolevyt tai kerta-annospakatut läpipainolevyt, joissa on 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 90, 100, 100 x 1, 168, 168 x 1 tai 200 x 1 kapselia.

Lisäksi Pregabalin ratiopharm 150 mg kapseleita on saatavana PP:stä valmistetu in kansin varustetuissa HDPE-purkeissa, joissa on 200 kapselia.

Pregabalin ratiopharm 225 mg kaps:

PVC/Al-läpipainolevyt tai kerta-annospakatut läpipainolevyt, joissa on 14, 14 x 1, 56, 56 x 1, 60, 100 tai 100 x 1 kapselia.

Lisäksi Pregabalin ratiopharm 225 mg kapseleita on saatavana PP:stä valmistetu in kansin varustetuissa HDPE-purkeissa, joissa on 200 kapselia.

Pregabalin ratiopharm 300 mg kaps:

PVC/Al-läpipainolevyt tai kerta-annospakatut läpipainolevyt, joissa on 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1,

60, 84, 84 x 1, 90, 100, 100 x 1, 168, 168 x 1 tai 200 x 1 kapselia.

Lisäksi Pregabalin ratiopharm 300 mg kapseleita on saatavana PP:stä valmistetuin kansin varustetuissa HDPE-purkeissa, joissa on 200 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 32459
75 mg: 32461
150 mg: 32463
225 mg: 32465
300 mg: 32466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.3.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.11.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin ratiopharm 25 mg hårda kapslar
Pregabalin ratiopharm 75 mg hårda kapslar
Pregabalin ratiopharm 150 mg hårda kapslar
Pregabalin ratiopharm 225 mg hårda kapslar
Pregabalin ratiopharm 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 25 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg eller 300 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Pregabalin ratiopharm 25 mg kaps:

Elfenbensvita, ogenomskinliga hårda gelatinkapslar, storlek 3, märkta med ”25” i svart text på underdelen.

Pregabalin ratiopharm 75 mg kaps:

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar, storlek 3, med rosa överdel och elfenbensfärgad underdel, märkta med ”75” i svart text på underdelen.

Pregabalin ratiopharm 150 mg kaps:

Elfenbensvita, ogenomskinliga hårda gelatinkapslar, storlek 2, märkta med ”150” i svart text på underdelen.

Pregabalin ratiopharm 225 mg kaps:

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar, storlek 1, med hudfärgad överdel och elfenbensvit underdel, märkta med ”225” i svart text på underdelen.

Pregabalin ratiopharm 300 mg kaps:

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar, storlek 0, med rosa överdel och elfenbensvit underdel, märkta med ”300” i svart text på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neuropatisk smärta

Pregabalin ratiopharm är avsett för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

Epilepsi

Pregabalin ratiopharm är avsett som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin ratiopharm är avsett 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 3 - 7 dagar, och vid behov kan dosen sedan ökas vidare upp till maximalt 600 mg per dag efter ytterligare 7 dagar.

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 upp 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.

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas upp 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 en gradvis utsättning under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis och 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)	
≥ 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).

Pediatrik population

Pregabalins 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 doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

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

Administreringssätt

Pregabalin ratiopharm kan tas med eller utan föda.

Pregabalin ratiopharm är avsett 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.

Överkänslighetsreaktioner

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 hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som kan vara livshotande, 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, förvirring och psykiska störningar

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av olycksfall (fallsador) hos äldre patienter. Efter marknadsintroduktion har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, förvirring och psykiska störningar. Patienterna bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till vilka av läkemedlets potentiella effekter som gäller för dem.

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 ögonbottarna 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 biverkningen varit reversibel vid utsättning av pregabalin.

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 anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

Kongestiv hjärtsvikt

Efter marknadsintroduktionen har det förekommit rapporter om kongestiv hjärtsvikt hos somliga patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med försämrad hjärt-kärlfunktion i samband med pregabalinbehandling av neuropatisk smärta. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen gå över.

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, av CNS biverkningar och speciellt av somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av annan samtidig medicineri (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för dessa patienter.

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).

Självskadetankar och självmordsbeteende

Självskadetankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat på en lätt ökad risk för självskadetankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. Fall med självskadetankar 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 rådats till att kontakta läkare om tecken på självskadetankar eller självmordsbeteende uppstår. Patienterna ska övervakas för tecken på självskadetankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Utsättning av pregabalin ska övervägas vid självskadetankar och självmordsbeteende.

Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Fall av minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t.ex. tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) har rapporterats efter marknadsintroduktion i fall där pregabalin tagits samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider används samtidigt, kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

Samtidig användning med opioider

Försiktighet bör iaktas när pregabalin förskrivs samtidigt med opioider på grund av risken för CNSdepression (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 till 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 noga.

Patienter som behandlas med pregabalin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin, till exempel utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande 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 ratiopharm under den första graviditetstrimestern 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 och metabolism hos människa är närmast försumbar (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), eftersom läkemedlet 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

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo*-studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxikodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att perorala diabetesmedel, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramat inte har någon kliniskt signifikant påverkan på clearance av pregabalin.

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 någondera av de två sistnämnda substanserna.

Läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om andningsvikt, koma och dödsfall hos patienter som använt pregabalin tillsammans med opioider och/eller andra läkemedel med en dämpande effekt på det centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt visavi den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättning 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 människor.

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 duloxetin (1,39 [1,07–1,82]).

Analysen 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 ratiopharm 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 bröstmjöl (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 avsedd för utvärdering av pregabalins effekt på spermierörighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling sågs inga effekter på spermierörigheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat på skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat på 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 ratiopharm har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin ratiopharm kan orsaka yrsel och somnolens, och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att köra bil, sköta avancerade maskiner och att delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan de känner till huruvida detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8 900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5 600 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 sammanlagt 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.

I tabell 2 redovisas alla biverkningar som förekom i högre frekvens med pregabalin än med placebo, och som förekom hos mer än en patient. Biverkningarna uppges grupperade enligt organsystem och frekvens [mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De angivna biverkningarna kan också vara förknippade med den underliggande sjukdomen och/eller med samtidig administrering av andra läkemedel.

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

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion är inkluderade i förteckningen med kursiv stil.

Tabell 2. Biverkningar av pregabalin

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Nasofaryngit

Blodet och lymfsystemet Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet Mindre vanliga Sällsynta	<i>Överkänslighet</i> <i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
Metabolism och nutrition Vanliga Mindre vanliga	Ökad aptit Aptitlöshet, hypoglykemi
Psykiska störningar Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Euforiskt stämningsläge, förvirring, irritabilitet, desorientering, insomnia, minskad libido Hallucinationer, panikattacker, rastlöshet, agitation, depression, nedstämdhet, förhöjd sinnesstämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi,apati Disinhibition, självmordsbeteende, självskadetankar <i>Läkemedelsberoende</i>
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Yrsel, somnolens, huvudvärk Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, försämrat minne, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitiv störning, <i>psykiska störningar</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>sjukdomskänsla</i> <i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi, parkinsonism
Ögon Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Dimsyn, diplopi Perifert synbortfall, synstörningar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation <i>Synnedläggning, keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
Öron och balansorgan Vanliga Mindre vanliga	Vertigo Hyperakusi
Hjärtat Mindre vanliga Sällsynta	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjärtsvikt</i> <i>Förlängt QT-intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
Blodkärl Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, hettande känsla/hudrodnad, kyla i extremiteternas yttersta delar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet <i>Lungödem</i> , åttstrammingskänsla i halsen <i>Andningsdepression</i>
Magtarmkanalen Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspländhet, muntorrhet Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi <i>Ascites</i> , pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
Lever och gallvägar Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer* Gulsot Leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga Sällsynta	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i> <i>Toxisk epidermal nekrolys</i> , <i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvetteingar
Muskuloskeletal systemet och bindväv Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm Ledsvullnad, myalgi, muskelryckningar, nacksmärta, muskelstelhet Rabdomyolys
Njuror och urinvägar Mindre vanliga Sällsynta	Urininkontinens, dysuri Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Erektill dysfunktion Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst Amenorré, utsöndring från bröstet, förstora de bröst, <i>gynecomasti</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga Mindre vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fallolyckor, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åttstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
Undersökningar Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Viktökning Förhöjt blodkreatinfosfokinas, förhöjt blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning Minskning av antalet vita blodkroppar

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

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats. Följande symtom har rapporterats: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, nervositet, depression, smärta, hyperhidros och yrsel. Dessa symtom kan tyda på läkemedelsberoende. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin efter långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtomen kan vara dosrelaterade (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik 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 gällande 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-veckorsstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 14-dagarsstudien var somnolens, övre luftvägsinfektion och pyrexia (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:

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

4.9 Överdoser

Efter marknadsintroduktion har de vanligast rapporterade biverkningarna i samband med överdoser av pregabalin varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

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: Analgetika, övriga analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BF02.

Den aktiva substansen, pregabalin, är en gamma-aminosmörtsyre-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-methylhexansyra].

Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ($\alpha 2$ - δ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Neuropatisk smärta

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och smärta orsakad av 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 (BID) och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag (TID). Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar på 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 upplevde 35 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 18 % av de placebobehandlade en förbättring av smärtpoängen med 50 %. 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 förbättring av smärtpoängen med 50 %.

Epilepsi

Tilläggsbehandling

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

En minskning av anfallsfrekvensen observerades redan under vecka 1.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter under 12 år samt hos 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 var likartade med dem som observerats hos vuxna. Resultaten av en 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år och en placebokontrollerad 14-dagarsstudie på 175 pediatrika 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 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi har visat att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna på vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika 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 som upplevde en minskning på minst 50 % av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % i gruppen med patienter som fick pregabalin 10 mg/kg/dag (p = 0,0068 jämfört med placebo), 29,1 % i gruppen med patienter som fick pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p = 0,2600 jämfört med placebo) och 22,6 % i gruppen 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 tilläggsbehandling. Procentandelen av patienterna som hade en minst 50 %-ig minskning av PGTCanfallen 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 visade sig inte vara likvärdigt med 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.

En lindring av symtomen orsakade av generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) observerades redan under vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4 - 8 veckors studietid) upplevde 52 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 38 % av de placebobehandlade en förbättring av totalpoängen enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut med åtminstone 50 %.

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. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt kontroll av ögonbottnar med vidgade pupiller) har genomförts hos över 3 600 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 ögonbottarna 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 $\geq 90\%$ 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 återfinns 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.

Metabolism

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 sågs inga tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasma- 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 inverkan 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 har plasmakoncentrationerna av pregabalin gått ned ungefär till hälften). 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 huvudsakligen som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion signifikant skulle förändra plasmakoncentrationerna 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 gällande farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration likartad inom 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 populationsfarmakokinetisk analys visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och att dessa förhållanden var likadana 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 i allmänhet att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. En 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 då åtminstone tolv veckor förflutit efter förlossningen. Amning hade liten eller ingen effekt på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin utsöndrades i bröstmjolk, och halten i bröstmjölken vid steady state uppgick till ca 76 % av den i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjolk (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 beräknat på en mg/kg-bas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gängse djurstudier avseende säkerhetsfarmakologi tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepade 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 var ≥ 5 gånger medexponeringen 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 var avsevärt högre än den kliniska exponeringen. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar på > 2 gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Negativ inverkan på fertiliteten hos råtthanar och råtthonor observerades enbart vid exponeringsnivåer som var avsevärt högre än den kliniska exponeringen. De negativa effekter som sågs på handjurens reproduktionsorgan och spermaparametrar var reversibla, och inträffade endast vid exponeringsnivåer som var avsevärt högre än den kliniska exponeringen. Alternativt kunde effekterna associeras med spontana degenerationsprocesser i de manliga reproduktionsorganen hos råttorna. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Baserat på resultat från såväl *in vitro*- som *in vivo*-tester är pregabalin inte genotoxiskt.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar på upp till 24 gånger medexponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen på 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medexponeringen 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 endotelcellsproliferation. Dessa förändringar i blodplättarna förekommer inte hos råttor

eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte påvisats.

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 viktökningshämning). Effekter på östruscykeln iaktogs vid en exponeringsnivå som var 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Minskad akustisk skrämnelreaktion iaktogs hos unga råttor 1 - 2 veckor efter exponering på > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponeringen var denna effekt inte längre observerbar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mannitol

Pregelatiniserad majsstärkelse

Talk

Kapselskal:

Titandioxid (E171)

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

75 mg, 225 mg och 300 mg kapslar:

Röd järnoxid (E172)

Märkningsbläck:

Shellack

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter att burken har öppnats: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pregabalin ratiopharm 25 mg kaps:

PVC/Al-blisters eller endosblisters med 14, 14 x 1, 21, 21 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 84 x 1, 90, 100 eller 100 x 1 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 75 mg kaps:

PVC/Al-blisters eller endosblister med 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 70, 90, 100 eller 100 x 1 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 75 mg kapslar finns dessutom förpackade i burkar av HDPE försedda med PP-lock: 200 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 150 mg kaps:

PVC/Al-blisters eller endosblister med 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 90, 100, 100 x 1, 168, 168 x 1 eller 200 x 1 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 150 mg kapslar finns dessutom förpackade i burkar av HDPE försedda med PP-lock: 200 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 225 mg kaps:

PVC/Al-blisters eller endosblister med 14, 14 x 1, 56, 56 x 1, 60, 100 eller 100 x 1 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 225 mg kapslar finns dessutom förpackade i burkar av HDPE försedda med PP-lock: 200 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 300 mg kaps:

PVC/Al-blisters eller endosblister med 14, 14 x 1, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 84 x 1, 90, 100, 100 x 1, 168, 168 x 1 eller 200 x 1 kapslar.

Pregabalin ratiopharm 300 mg kapslar finns dessutom förpackade i burkar av HDPE försedda med PP-lock: 200 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 32459

75 mg: 32461

150 mg: 32463

225 mg: 32465

300 mg: 32466

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.3.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 6.11.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2023