

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Siranalen 75 mg, harde capsules

Siranalen 150 mg, harde capsules

Siranalen 300 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 75 mg, 150 mg of 300 mg pregabaline.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat. Siranalen 300 mg bevat ook carmoisine (E122).

Elke 75 mg harde capsule bevat 8,25 mg lactosemonohydraat.

Elke 150 mg harde capsule bevat 16,50 mg lactosemonohydraat.

Elke 300 mg harde capsule bevat 33 mg lactosemonohydraat, 0,088 mg carmoisine (E122).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Siranalen 75 mg, harde capsules: blauw-witte harde gelatine capsules maat "4" (ongeveer 14,3mm lang) gevuld met een gebroken wit poeder .

Siranalen 150 mg, harde capsules: witte-witte harde gelatine capsules maat "2" (ongeveer 18,0 mm lang) gevuld met een gebroken wit poeder.

Siranalen 300 mg, harde capsules: kastanjebruin-witte harde gelatine capsules maat "0" (ongeveer 21,4 mm lang) gevuld met een gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neuropathische pijn

Siranalen is geïndiceerd voor de behandeling van perifere en centrale neuropathische pijn bij volwassenen.

Epilepsie

Siranalen is geïndiceerd als adjuvante therapie bij volwassenen met partiële epilepsie, met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen.

Gegeneraliseerde angststoornis

Siranalen is geïndiceerd voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAS) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsgebied is 150 tot 600 mg per dag, te verdelen over twee of drie gelijke giften.

Neuropathische pijn

De behandeling met pregabaline kan geïnitieerd worden met een dosering van 150 mg per dag verdeeld over twee of drie doses. Afhankelijk van de individuele reactie en tolerantie van de patiënt, kan de dosis na een periode van 3 tot 7 dagen worden verhoogd tot 300 mg per dag, en indien nodig, worden verhoogd na een extra periode van 7 dagen tot een maximale dosis van 600 mg per dag.

Epilepsie

De behandeling met pregabaline kan worden geïnitieerd met een dosering van 150 mg per dag, verdeeld over twee of drie doses. Afhankelijk van de individuele reactie en tolerantie van de patiënt, kan de dosis na 1 week worden verhoogd tot 300 mg per dag. Na een extra week kan de maximale dosis van 600 mg per dag worden bereikt.

Gegeneraliseerde angststoornis

Het doseringsgebied is 150 tot 600 mg per dag, te verdelen over twee of drie gelijke giften.

De noodzaak om te behandelen dient regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden.

De pregabalinebehandeling kan geïnitieerd worden met een dosering van 150 mg per dag. Afhankelijk van de individuele reactie en tolerantie van de patiënt, kan de dosis na 1 week verhoogd worden tot 300 mg per dag. Na een extra week kan de dosis verhoogd worden tot 450 mg per dag. Na een extra week kan de maximale dosis van 600 mg per dag worden bereikt.

Stopzetten van de pregabalinebehandeling

Indien de behandeling met pregabaline stopgezet dient te worden, is het volgens het huidige klinische gebruik aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Nierinsufficiëntie

Pregabaline wordt door renale excretie hoofdzakelijk uit de systemische circulatie geëlimineerd als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie

rubriek 5.2) dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald, zoals aangegeven in tabel 1, in overeenstemming met de creatinineklaring (CLcr), waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

$$CLcr(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{leeftijd(jaren)}] \times \text{gewicht}(kg)}{\text{serum creatinine} \left(\frac{\mu\text{mol}}{l} \right)} \right] (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Pregabaline wordt door hemodialyse effectief verwijderd uit het plasma (50% van de stof in 4 uur). Bij hemodialysepatiënten dient de dagelijkse dosering pregabaline aangepast te worden op basis van de nierfunctie. Als aanvulling op de dagelijkse dosering dient onmiddellijk een extra dosis te worden gegeven na elke 4 uur durende hemodialysebehandeling (zie tabel 1).

Tabel 1: Pregabaline dosisaanpassingen op basis van de nierfunctie

Creatinine klaring (CLcr) (mL/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	startdosering (mg/dag)	Maximum dosering(mg/dag)	
≥ 60	150	600	BID of TID
≥30 - <60	75	300	BID of TID
≥15 - <30	25-50**	150	Eenmaal daags of BID
< 15	25**	75	Eenmaal daags
Supplementaire dosis na haemodialyse (mg)			
	25**	100	Enkelvoudige dosis+

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

*de totale dagelijkse dosering (mg/dag) dient te worden verdeeld zoals aangegeven bij het doseringsschema om het aantal mg per inname te verkrijgen.

**Deze doses kunnen niet gegeven worden met de beschikbare sterkten Siranalen. Er zijn ander producten beschikbaar met sterkten lager dan 75 mg.

+ de aanvullende dosis is een enkelvoudige supplementaire dosis.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pregabaline bij kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Ouderen

Bij ouderen kan een dosisreductie van pregabaline nodig zijn door een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Siranalen kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Siranalen is alleen voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diabetische patiënten

In overeenstemming met het huidige klinische gebruik kunnen diabetische patiënten die tijdens de pregabalinebehandeling in gewicht toenemen een aanpassing van hun bloedglucoseverlagende geneesmiddelen nodig hebben.

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens post-marketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

In zeldzame gevallen zijn in verband met de behandeling met pregabaline ernstige cutane bijwerkingen gemeld, zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen, en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er zich tekenen en symptomen

voordoelen die duiden op deze reacties, moet het gebruik van pregabaline onmiddellijk worden stopgezet en dient (al naargelang het geval) een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

De behandeling met pregabaline wordt geassocieerd met duizeligheid en slaperigheid, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij ouderen kan doen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

Bijwerkingen in het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld, in vergelijking met de patiënten die placebo kregen, wazig zicht gemeld; dit verdween in een meerderheid van de gevallen vanzelf bij het voortzetten van de dosering. In klinische studies waarin oogheelkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de post-marketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren

Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen

Nierfalen

Gevallen van nierfalen zijn gemeld en in sommige gevallen leidde het stoppen met pregabaline tot reversibiliteit van deze bijwerking.

Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel om monotherapie met pregabaline te bereiken.

Congestief hartfalen

Er zijn post-marketing meldingen geweest van congestief hartfalen bij een aantal patiënten die pregabaline kregen. Deze reacties werden voornamelijk gezien bij oudere, cardiovasculair-

gecompromitteerde patiënten tijdens de pregabalinebehandeling voor een neuropathische indicatie. Pregabaline dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Stoppen met pregabaline kan de reactie vanzelf doen verdwijnen.

Behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, centraal zenuwstelsel-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd. Dit kan toe te schrijven zijn aan het bijkomend effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen tegen spasticiteit) die nodig zijn voor deze aandoening. Dit dient overwogen te worden bij het voorschrijven van pregabaline bij deze aandoening.

Onderdrukte ademhaling

Er zijn meldingen geweest van ernstige onderdrukte ademhaling met betrekking tot het gebruik van pregabaline. Patiënten met een gecompromitteerde ademhalingsfunctie, ademhalings- of neurologische aandoening, nierfunctiestoornis, gelijktijdig gebruik van CZS-onderdrukkende geneesmiddelen en ouderen kunnen een verhoogde kans hebben op deze ernstige bijwerking. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend. Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met pregabaline tijdens de post-marketingervaring (zie rubriek 4.8). Een epidemiologisch onderzoek met een zelfgecontroleerde onderzoeksopzet (intra-individuele vergelijking van behandelingsperioden met perioden zonder behandeling) heeft aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogd risico van nieuw ontstaan van suïcidaal gedrag en overlijden door zelfmoord bij patiënten die met pregabaline werden behandeld. Patiënten (en hun verzorgers) dienen erop gewezen te worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen dient te worden. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. In geval van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag dient stopzetting van de behandeling met pregabaline overwogen te worden.

Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maag-darmkanaal

Er zijn post-marketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maag-darmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken, zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

Gelijktijdig gebruik met opioïden

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van pregabaline gelijktijdig met opioïden vanwege het risico op onderdrukking van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.5). In een patiëntcontrole-onderzoek bij opioïdengebruikers, hadden patiënten die pregabaline gelijktijdig met een opioïde gebruikten, een verhoogd risico op aan opioïden gerelateerd overlijden vergeleken met patiënten die alleen opioïden gebruikten (gecorrigeerde odds ratio [aOR, adjusted Odds Ratio], 1,68 [95%-BI, 1,19 tot 2,36]). Dit verhoogde risico werd opgemerkt bij lage doses van pregabaline (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95%-BI, 1,04 – 2,22]) en er was een tendens voor een groter risico bij hoge doses van pregabaline (> 300 mg, aOR 2,51 [95%-BI 1,24 – 5,06]).

Verkeerd gebruik, kans op misbruik of afhankelijkheid

Pregabaline kan geneesmiddelafhankelijkheid veroorzaken, wat kan optreden bij therapeutische doses. Gevallen van misbruik en verkeerd gebruik zijn gemeld. Patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik kunnen een hoger risico op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van pregabaline lopen, en pregabaline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Voordat pregabaline wordt voorgeschreven, dient het risico van de patiënt op verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid zorgvuldig te worden geëvalueerd.

Patiënten die met pregabaline worden behandeld, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en ‘shopping’ zijn gemeld.

Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandeling met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. De volgende verschijnselen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideatie, pijn, convulsie, hyperhidrose en duizeligheid. Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van pregabaline kan wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met pregabaline stopgezet dient te worden, is het aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentiesverschijnselen na het staken van een langetermijnbehandeling met pregabaline dosisgerelateerd kunnen zijn.

Encefalopathie

Gevalen van encefalopathie zijn gemeld, voornamelijk bij patiënten met een onderliggende aandoening die het optreden van encefalopathie kan bespoedigen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Het gebruik van Siranalen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan ernstige geboorteafwijkingen veroorzaken bij het ongeboren kind. Pregabaline dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

Lactose-intolerantie

Siranalen bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Carmoisine

Siranalen 300 mg bevat carmoisine (E122) dat allergische reacties kan veroorzaken.

Natriumgehalte

Siranalen bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd door de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

In vivo studies en populatie- farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur,

lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodon of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline met de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken.

Tijdens post-marketingervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen, coma en overlijden bij patiënten die pregabaline en opiaten gebruikten en/ of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie die worden veroorzaakt door oxycodon.

Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen / Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pregabaline passeert de placenta bij ratten (zie rubriek 5.2). Pregabaline passeert mogelijk de placenta bij de mens.

Zeer ernstige aangeboren misvormingen

Uit gegevens van een Noord-Europees observationeel onderzoek bij meer dan 2700 zwangerschappen die tijdens het eerste trimester waren blootgesteld aan pregabaline bleek een hogere prevalentie van zeer ernstige aangeboren misvormingen (major congenital malformations, MCM) bij de pediatrische populatie (levend of doodgeboren) die was blootgesteld aan pregabaline in vergelijking met de populatie die niet was blootgesteld (5,9% vs. 4,1%).

Het risico op MCM bij de pediatrische populatie die was blootgesteld aan pregabaline tijdens het eerste trimester was enigszins hoger vergeleken met de populatie die niet was blootgesteld (gecorrigeerde prevalentieratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,14 (0,96-1,35)), en vergeleken met de populatie die was blootgesteld aan lamotrigine (1,29 (1,01-1,65)) of aan duloxetine (1,39 (1,07-1,82)).

Uit de analyses van specifieke misvormingen bleek een hoger risico op misvormingen van het zenuwstelsel, de ogen, orofaciale schisis, urinewegmisvormingen en geslachtsorgaanmisvormingen. Het aantal misvormingen was echter laag en de schattingen waren onnauwkeurig.

Siranalen dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk (wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of de borstvoeding wordt gestaakt of dat de behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pregabaline kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan daardoor de

rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt geadviseerd geen auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringsgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In de tabel hieronder staan alle bijwerkingen onderverdeeld, die optraden met een incidentie die groter was dan die van placebo en bij meer dan één patiënt voorkwamen, per klasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en/of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

Additionele bijwerkingen die vanuit post-marketing ervaring gemeld zijn, worden in de onderstaande lijst cursief vermeld.

Systeem-/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	

Systeem-/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Soms	<i>Overgevoeligheid</i>
Zelden	<i>Angio-oedeem, allergische reactie</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Toegenomen eetlust
Soms	Anorexia, hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Vaak	Euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	Hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, opgewekte stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	Disinhibitie, suïcidaal gedrag, suïcidale ideatie
Niet bekend	<i>geneesmiddelfafhankelijkheid</i>
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	Ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	Syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	<i>toevallen</i> , parosmie, hypokinesie, dysgrafie, parkinsonisme

Systeem-/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	Perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>Verlies van het gezichtsvermogen, keratitis, oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid</i>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Vertigo
Soms	Hyperacusis
Hartaandoeningen	
Soms	Tachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, sinusbradycardie, <i>congestief hartfalen</i>
Zelden	<i>QT-verlenging, sinustachycardie, sinus-aritmie</i>
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie, hypertensie, opvliegers, blozen, perifere kou
Ademhalingstelsel-, borstkas-en mediastimunaandoeningen	
Soms	Dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem, toegeknepen keel,</i>
Niet bekend	Onderdrukte ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Braken, <i>misselijkheid</i> , constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	Gastro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
Zelden	<i>Ascites, pancreatitis, gezwollen tong, dysfagie</i>
Lever- en galaandoeningen	

Systeem-/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Soms	verhoogde leverenzymen*
Zelden	geelzucht
Zeer Zelden	leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, , angstzweet</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	Zwelling van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Urine-incontinentie, dysurie
Zelden	Nierfalen, oligurie, <i>urineretentie</i>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Erectiele disfunctie
Soms	Seksuele disfunctie, vertraagde ejaculatie, dysmenorroe, pijn in de borst
Zelden	Amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	Gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie, koorts
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtstoename

Systeem-/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Soms	Verhoogd creatinine fosfokinase in het bloed, verhoogd glucose in het bloed, afname van het aantal bloedplaatjes, verhoogd creatinine in het bloed, verlaagd kalium in het bloed, gewichttsafname.
Zelden	Afname van het aantal witte bloedcellen

* Verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. De volgende verschijnselen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideatie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langetermijnbehandeling met pregabaline dosisgerelateerd kunnen zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in vijf onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, n=295; onderzoek van 14 dagen naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot jonger dan 4 jaar, n=175; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en twee 1-jarig open-label vervolgonderzoeken naar veiligheid, n=54 en n=431) was vergelijkbaar met het profiel in de onderzoeken met volwassen patiënten met epilepsie. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen in het onderzoek van 12 weken met pregabalinebehandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen in het onderzoek van 14 dagen met pregabalinebehandeling waren slaperigheid, bovensteluchtweginfectie en pyrexie (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens post-marketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren somnolentie, verwardheid, agitatie en rusteloosheid.

Seizures zijn gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan, indien nodig, hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, Tabel 1).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gabapentionoïde, ATC-code: N02BF02.

Het werkzame bestanddeel pregabaline is een gamma-aminoboterzuur-analoog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexaanzuur].

Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ($\alpha_2\text{-}\delta$ eiwit) van spanningsafhankelijke calciumkanalen in het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Neuropathische pijn

Werkzaamheid is aangetoond in onderzoeken met diabetische neuropathie, post-herpetische neuralgie en ruggenmergletsel. De werkzaamheid is niet bestudeerd in andere modellen van neuropathische pijn.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

In gecontroleerde klinische studies naar centrale neuropathische pijn ervaarde 22% van de met pregabaline behandelde patiënten en 7% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore.

Epilepsie

Aanvullende behandeling

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in de frequentie van epileptische aanvallen werd waargenomen in week 1.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n=65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar en een placebogecontroleerd onderzoek van 14 dagen bij 175 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot jonger dan 4 jaar, die werden uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en twee 1-jarige open-label veiligheidsonderzoeken met respectievelijk 54 en 431 pediatriche patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar met epilepsie wijzen erop dat de bijwerkingen pyrexie en bovensteluchtweginfecties vaker werden gezien dan in onderzoeken met volwassen patiënten met epilepsie (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

In het placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken werden pediatriche patiënten (in de leeftijd van 4 tot 16 jaar) toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1% bij

de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ($p=0,2600$ versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

In het placebogecontroleerd onderzoek van 14 dagen werden pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 maand tot jonger dan 4 jaar) toegewezen aan pregabaline 7 mg/kg/dag, pregabaline 14 mg/kg/dag of placebo. De mediane aanvalsfrequenties per 24 uur bij baseline en bij het laatste bezoek bedroegen respectievelijk 4,7 en 3,8 voor pregabaline 7 mg/kg/dag, 5,4 en 1,4 voor pregabaline 14 mg/kg/dag en 2,9 en 2,3 voor placebo. Pregabaline 14 mg/kg/dag verminderde de log-getransformeerde frequentie van partieel beginnende aanvallen significant in vergelijking met placebo ($p=0,0223$); pregabaline 7 mg/kg/dag vertoonde geen verbetering ten opzichte van placebo.

In een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC) aanvallen, werden 219 patiënten (in de leeftijd van 5 tot 65 jaar, waarvan 66 in de leeftijd van 5 tot 16 jaar) toegewezen aan pregabaline 5 mg/kg/dag (maximaal 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo als adjuvante therapie. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van PGTC-aanvallen bedroeg respectievelijk 41,3%, 38,9% en 41,7% voor pregabaline 5 mg/kg/dag, pregabaline 10 mg/kg/dag en placebo.

Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

Pregabaline is onderzocht in een gecontroleerd klinisch onderzoek van 56 weken, BID toegediend. Pregabaline bereikte geen non-inferioriteit ten opzichte van lamotrigine, gebaseerd op het eindpunt van het 6 maanden lang uitblijven van aanvallen. Pregabaline en lamotrigine waren even veilig en goed verdraagbaar.

Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval-preventiefase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de 'Hamilton Anxiety Rating Scale' (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken) vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld, in vergelijking met de patiënten die placebo kregen, wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De steady-state-farmacokinetiek van pregabaline is vergelijkbaar bij gezonde vrijwilligers, patiënten met epilepsie die anti-epileptica gebruiken en patiënten met chronische pijn.

Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag: met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur, na zowel éénmalige als herhaalde toediening, optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op $\geq 90\%$ en is dosis-onafhankelijk. Bij herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de C_{max} daalt met ongeveer 25-30% en de t_{max} met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft echter geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

Distributie

Uit preklinische studies is gebleken dat pregabaline de bloed-hersenbarrière passeert bij muizen, ratten en apen. Pregabaline passeert de placenta bij ratten en is aanwezig in de melk van lacterende ratten. Het waarschijnlijke verdelingsvolume van pregabaline, na orale toediening bij de mens, bedraagt ongeveer 0,56 l/kg. Pregabaline wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In

preklinische studies waren geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 'Nierinsufficiëntie'). Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

Geslacht

Klinische studies tonen aan dat de plasmaconcentraties van pregabaline niet klinisch significant worden beïnvloed door het geslacht.

Nierinsufficiëntie

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasma-pregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierinsufficiëntie noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met eenleverinsufficiëntie. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline-plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn beoordeeld in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis voor.

C_{max} en de AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrische patiënten met een gewicht lager dan 30 kg als gevolg van een, op het lichaamsgewicht aangepaste, 43% hogere klaring, in vergelijking met patiënten die ≥ 30 kg wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrische patiënten tot 6 jaar en 4 tot 6 uur bij pediatrische patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrische en volwassen patiënten vergelijkbaar.

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline bij patiënten jonger dan 3 maanden zijn niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Ouderen

De klaring van pregabaline lijkt af te nemen bij hogere leeftijd. Deze afname in klaring, van oraal ingenomen pregabaline, is consistent met de afname van de creatinineklaring bij hogere leeftijd. Vermindering van de dosis van pregabaline kan nodig zijn bij patiënten die vanwege hun leeftijd een verminderde nierfunctie hebben (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg), werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76%

bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaand van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis-toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen, waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van \geq vijf maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan > 2 maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermaparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen. Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van

endothelcellen betrokken. Gebaseerd op korte en beperkte lange termijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor CNS klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het vijfvoudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > tweemaal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Maiszetmeel
Lactose monohydraat
Talk

Harde Capsule:

Capsule body:

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Gezuiverd water

Capsule cap van de 75 mg harde capsule:

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Patentblauw V (E131)
Natriumlaurylsulfaat

Gezuiverd water

Capsule cap van de 150 mg harde capsule:

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat

Gezuiverd water

Capsule cap van de 300 mg harde capsule:

Gelatine

Titaniumdioxide (E 171)

Erythrosine (E 127)

Carmoisine (E122)

Briljantblauw FCF (E133)

Natriumlaurylsulfaat

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium-blisterverpakkingen en PVC/PVDC/Aluminium-blisterverpakkingen met 14, 21, 30, 56, 84, 100 of 112 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonder vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 115949 - Siranalen 75 mg, harde capsules

RVG 115950 - Siranalen 150 mg, harde capsules

RVG 115951 - Siranalen 300 mg, harde capsules

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2017

Datum van laatste verlenging: 25 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 2 april 2024