

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline SUN 75 mg, harde capsules
Pregabaline SUN 150 mg, harde capsules
Pregabaline SUN 300 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

75 mg: Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline.
150 mg: Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline.
300 mg: Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

75 mg capsule:

Wit tot gebroken wit poeder in harde gelatine capsules van grootte '4' met een rood opake kapje en een wit opake romp, bedrukt met 'rbx' op het kapje en 'PG75' op de romp in zwarte inkt. De lengte van de capsule is ongeveer 14,0-14,8 mm.

150 mg capsule:

Wit tot gebroken wit poeder in harde gelatine capsules van grootte '2' met een wit opake kapje en een wit opake romp, bedrukt met 'rbx' op het kapje en 'PG150' op de romp in zwarte inkt. De lengte van de capsule is ongeveer 17,0-18,2 mm.

300 mg capsule:

Wit tot gebroken wit poeder in harde gelatine capsules van grootte '0' met een rood opake kapje en een wit opake romp, bedrukt met 'rbx' op het kapje en 'PG300' op de romp in zwarte inkt. De lengte van de capsule is ongeveer 21,0-21,8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neuropatische pijn

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

Epilepsie

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

Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline SUN is geïndiceerd voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAD) 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 doseringen. 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 maximum 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 doseringen. 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 pregabaline behandeling 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. De maximale dosis van 600 mg per dag kan na nog een extra week worden bereikt.

Stopzetten van de pregabaline behandeling

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).

Nierfunctiestoornis

Pregabaline wordt hoofdzakelijk uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie 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 overeenkomstig de creatinineklaring (CLcr), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

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

Tabel 1: Pregabaline dosisaanpassingen op basis van de nierfunctie

Creatinineklaring (CLcr) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline*		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (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
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis ⁺

TID = drie aparte doseringen BID = twee aparte doseringen

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

+ 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 tot 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Pregabaline SUN kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline SUN is alleen voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diabetische patiënten

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

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring 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 (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 voordoen 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

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing 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 van 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, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. 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 postmarketingervaring 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 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 comedicaatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel 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 ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -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 ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit. Bij patiënten die met pregabaline zijn behandeld, zijn na het in de handel brengen gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag waargenomen (zie rubriek 4.8). Een epidemiologische studie met een zelfgecontroleerde onderzoeksopzet (waarbij behandelingsperioden worden vergeleken met niet-behandelde perioden binnen een individu) toonde aanwijzingen voor een verhoogd risico van nieuw begin van suïcidaal gedrag en dood door suïcide bij patiënten die met pregabaline werden behandeld.

Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden geadviseerd medisch advies in te winnen indien zich tekenen van suïcidale gedachten of gedrag voordoen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en gedrag en een passende behandeling moet worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met pregabaline moet worden overwogen in geval van suïcidale gedachten en gedrag.

Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn post-marketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (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 patiënt-controle-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 drugsverslaving veroorzaken, die kan optreden bij therapeutische doses. Er zijn gevallen van misbruik en verkeerd gebruik gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik kunnen een hoger risico lopen op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van pregabaline, en pregabaline moet bij dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Voordat pregabaline wordt voorgeschreven, moet het risico op misbruik, verkeerd gebruik of afhankelijkheid van de patiënt zorgvuldig worden geëvalueerd.

Patiënten die met pregabaline worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline, zoals ontwikkeling van tolerantie, dosisescalatie en drugszoekend gedrag.

Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende symptomen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideatie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Het optreden van ontwenningverschijnselen na staken van pregabaline kan wijzen op medicijnafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt moet hierover bij aanvang van de behandeling worden geïnformeerd. Indien pregabaline moet worden gestaakt, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen gedurende minimaal 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 abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

Encefalopathie

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

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

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat mannitol. Dit kan een licht laxerende werking hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij 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, oxycodone of ethanol. Uit farmacokinetische populatiestudies 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 en 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-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalend, coma en overlijden bij patiënten die pregabaline en opioïden 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, 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 raken, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Het risico op geboortefwijkingen is met een factor 2 tot 3 verhoogd bij de nakomelingen van moeders die behandeld worden met een anti-epilepticum. De meest gemelde zijn lip-, cardiovasculaire malformaties en neurale buisdefecten. Een behandeling met meerdere anti-epileptica kan gepaard gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, daarom is het belangrijk dat monotherapie zoveel mogelijk wordt toegepast. Er moet specialistisch advies worden gegeven aan vrouwen die zwanger kunnen worden of zwanger zouden mogen worden en de noodzaak van anti-epileptische behandeling moet worden herzien wanneer een vrouw van plan is om zwanger te worden. Er mag geen plotselinge stopzetting van de anti-epileptische therapie worden ondernomen, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen, die ernstige gevolgen kunnen hebben voor zowel moeder als kind.

Risico gerelateerd aan pregabaline

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen. Een populatie-gebaseerd cohortonderzoek van 2712 zwangerschappen die aan pregabaline zijn blootgesteld, wijst op een licht verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen in verband met het gebruik van pregabaline tijdens de zwangerschap. Deze studie was echter onderhevig aan enkele beperkingen en er zijn meer gegevens nodig om tot een definitieve conclusie te krijgen.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zeer ernstige aangeboren afwijkingen

Gegevens uit een Noord-Europees observationeel onderzoek met meer dan 2700 zwangerschappen die in het eerste trimester aan pregabaline waren blootgesteld, lieten een hogere prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen (MCM) zien bij de pediatrische populatie (levend of doodgeboren) die was blootgesteld aan pregabaline in vergelijking met de niet-blootgestelde populatie (5,9) % versus 4,1 %).

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

De analyses van specifieke misvormingen lieten een verhoogde risico zien op misvormingen van het zenuwstelsel, het oog, orofaciale spleten, urinewegmisvormingen en genitale misvormingen, maar de aantallen waren klein en schattingen onnauwkeurig.

Pregabaline SUN 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 humane moedermelk (zie rubriek 5.2). Het effect van pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen is niet bekend. Er moet worden besloten of de borstvoeding gestaakt moet worden of de pregabaline therapie, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

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 SUN kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline SUN kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden 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 werden blootgestelde patiënten geïncludeerd, 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 discontinuierungsgraad 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 onderstaande tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld 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.

Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	<i>Overgevoeligheid</i>
Zelden	<i>Angio-oedeem, allergische reactie</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Toegenomen eetlust
Soms	Anorexie, 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, <i>toegenomen libido, anorgasmie, anathie</i>
Zelden	Disinhibitie, suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten
Niet bekend	Drugsverslaving (afhankelijkheid)
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
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig zien, diplopie
Soms	Perifeer gezichtsverlies, abnormal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>Verlies van het gezichtsvermogen</i> , keratitis, oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Vertigo
Soms	Hyperacusis
Hartaandoeningen	
Soms	Tachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, sinusbradycardie, <i>congestief hartfalen</i>
Zelden	<i>QT-verlenging</i> , sinustachycardie, sinus-aritmie
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie, hypertensie, opvliegers, blozen, perifere kou
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, <i>droge neus</i>
Zelden	<i>Longoedeem</i> , toegesneden keel
Niet bekend	Onderdrukte ademhaling
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Braken, <i>misselijkheid</i> , constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	Gastro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
Zelden	Ascites, pancreatitis, <i>gezwollen ton</i> , dysfagie
Lever- en galaandoeningen	
Soms	verhoogde leverenzymen*
Zelden	geelzucht
Zeer zelden	leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Papuleuze huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	toxische epidermale necrolyse, <i>Syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet,
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spijerkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	Zwelling van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	Rhabdomyolyse
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
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Verhoogd creatininefosfokinase in het bloed, , verhoogd glucose in het bloed, afname van het aantal bloedplaatjes, verhoogd creatinine in het bloed, verlaagd kalium in het bloed, gewichtsafname
Zelden	Afname van het aantal witte bloedcellen

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

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende symptomen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideatie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. Deze symptomen kunnen wijzen op drugsverslaving. 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 langdurige behandeling met pregabaline dosisgerelateerd kunnen zijn. (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische 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-jarige 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, 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. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

In zeldzame gevallen, is 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: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ($\alpha 2$ - δ 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 ervaaarde 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 ervaaarden, 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 ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

In gecontroleerde klinische studies naar centrale neuropathische pijn ervaaarde 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 met zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie 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 pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar en een placebogecontroleerd onderzoek van 14 dagen bij 175 pediatrie 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-jarig open-label veiligheidsonderzoeken met respectievelijk 54 en 431 pediatrie 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 volwassenen patiënten met epilepsie (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

In het placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken werden pediatrie 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 pediatrie 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 patiënt 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), waarvan 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 1 gecontroleerd klinisch onderzoek van 56 weken met een tweemaaldaagse dosis. 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 preventie fase 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, formele gezichtsveldtesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd

bij meer dan 3600 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. Na 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 schijnbare 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 er 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 Nierfunctiestoornis). 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.

Nierfunctiestoornis

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 plasmapregabalineconcentraties 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 nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. 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 in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld 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 voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

C_{max} en 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 43% hogere klaring aangepast aan lichaamsgewicht bij deze patiënten 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 rubriek 4.2, 4.8 en 5.1).

Oudere patiënten

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

Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, elke 12 uur toegediend (300 mg dagelijkse dosis), werd geëvalueerd bij 10 zogende vrouwen die minstens 12 weken postpartum waren. Borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd in de moedermelk uitgescheiden met gemiddelde steady-state-concentraties die ongeveer 76% van de maternale plasmawaarde bedroegen. De geschatte dosis voor de zuigeling uit moedermelk van vrouwen die 300 mg/dag kregen toegediend of de maximale dosis van 600 mg/dag zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn (hierbij werd verondersteld dat gemiddeld 150 ml/kg/dag moedermelk gedronken werd). Deze geschatte doses zijn ongeveer 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op een 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 ≥ 5 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 redenen 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 hemangiosarcoom 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 endotheelcellen betrokken. Deze veranderingen in de bloedplaatjes waren niet aanwezig bij ratten of bij mensen gebaseerd op korte en beperkte lange termijn klinische gegevens. 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 CZS klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling.

Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van >2 maal 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:

Mannitol

Talk

Capsule omhulsel:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Gezuiverd water

Natriumlaurylsulfaat

IJzeroxide rood (alleen voor de 75 en 300 mg).

Druk inkt:

Schellak

Propyleenglycol

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Flessen: Houdbaarheid na eerste opening: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking

Voor 150 mg en 300 mg

Verpakkingsgrootten: 14, 21, 56, 84, 98, 100 of 112 harde capsules

Voor 75 mg

Verpakkingsgrootten: 14, 21, 56, 70, 84, 98, 100 of 112 harde capsules

PVC//Al blisterverpakking

Voor 150 mg en 300 mg

Verpakkingsgrootten: 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 of 112 harde capsules.

Voor 75 mg

Verpakkingsgrootten: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 98, 100 of 112 harde capsules.

HDPE fles met PP sluiting.

Verpakkingsgrootten: 14, 21, 30, 56, 84, 98, 100 of 112 harde capsules.

HDPE fles met PP schroefdop. Verpakkingsgrootte: 500 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

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

RVG 116152 (75 mg)

RVG 116153 (150 mg)

RVG 116154 (300 mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 24 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 januari 2024