

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte
Pregabaline Aristo Retard 165 mg tabletten met verlengde afgifte
Pregabaline Aristo Retard 330 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 82,5 mg pregabaline.

Pregabaline Aristo Retard 165 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 165 mg pregabaline.

Pregabaline Aristo Retard 330 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 330 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte
Witte, ovale, egale tablet, aan één zijde onbedrukt en aan de andere zijde met zwarte inkt bedrukt "ALV 379", met een lengte van 19 mm, een breedte van 12 mm en een dikte van ongeveer 7 mm.

Pregabaline Aristo Retard 165 mg tabletten met verlengde afgifte
Gele, ovale, egale tablet, aan één zijde onbedrukt en aan de andere zijde met zwarte inkt bedrukt "ALV 380", met een lengte van 19 mm, een breedte van 12 mm en een dikte van ongeveer 7 mm.

Pregabaline Aristo Retard 330 mg tabletten met verlengde afgifte
Roze, ovale, egale tablet, aan één zijde onbedrukt en aan de andere zijde met zwarte inkt bedrukt "ALV 381", met een lengte van 19 mm, een breedte van 12 mm en een dikte van ongeveer 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsgebied is 165 tot 660 mg per dag, eenmaal daags direct na de avondmaaltijd.

De behandeling met pregabaline met verlengde afgifte kan geïnitieerd worden met een dosering van 165 mg per dag eenmaal per dag, direct na de avondmaaltijd. Afhankelijk van de individuele reactie en tolerantie van de patiënt, kan de dosis na 1 week worden verhoogd tot 330 mg eenmaal per dag. De maximale aanbevolen dosis pregabaline verlengde afgifte is 660 mg eenmaal per dag, direct na de avondmaaltijd.

Advies bij een gemiste dosis

Het is belangrijk dat de patiënt de tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt. Als de patiënt een dosis Pregabaline Aristo Retard overslaat, moet de patiënt worden verteld deze zo snel mogelijk in te nemen en altijd na het eten, tenzij het tijd is voor de volgende dosis. In dat geval moet de patiënt worden verteld de gemiste dosis niet in te nemen en gewoon het gebruikelijke doseringsschema te hervatten. Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen om een vergeten dosis in te halen.

Omzetting van pregabaline formuleringen met directe afgifte naar pregabaline met verlengde afgifte

Bij het overschakelen van pregabaline met directe afgifte naar pregabaline met verlengde afgifte moet de patiënt op de dag van de overschakeling worden geïnstrueerd om de ochtenddosis pregabaline met directe afgifte in te nemen zoals voorgeschreven en te beginnen met de behandeling met pregabaline met verlengde afgifte na de avondmaaltijd.

Tabel 1 Omzetting van pregabaline met directe afgifte naar pregabaline met verlengde afgifte

Pregabaline met directe afgifte Totale dagelijkse dosis (2 of 3 maal daags gedoseerd)	Pregabaline met verlengde afgifte Dosis (gedoseerd eenmaal per dag)
75 mg per dag	82,5 mg/dag
150 mg per dag	165 mg/dag
225 mg per dag	247,5 mg/dag ^a
300 mg per dag	330 mg/dag
450 mg per dag	495 mg/dag ^b
600 mg per dag	660 mg/dag ^c

^a 247,5 mg=3 X 82,5 mg tabletten eenmaal per dag

^b 495 mg=3 X 165 mg tabletten eenmaal per dag

^c 660 mg=2 X 330 mg tabletten eenmaal per dag

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 (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van pregabaline tabletten met verlengde afgifte wordt afgeraden voor patiënten met een creatinineklaring (CL_{cr}) lager dan 30 ml/min of patiënten die hemodialyse ondergaan.

Gezien de dosis-afhankelijke bijwerkingen en omdat pregabaline hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door renale excretie, is dosisaanpassing nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie. 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 (CL_{cr}), zoals aangegeven in tabel 2, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). Hemodialysepatiënten dienen te worden behandeld met geneesmiddelen met directe afgifte. De behandelend arts dient de Samenvatting van de Productkenmerken van pregabaline met directe afgifte te raadplegen voor richtlijnen en doseringsaanbevelingen in geval van hemodialysepatiënten,

Tabel 2 Pregabaline met verlengde afgifte dosisaanpassingen op basis van de nierfunctie

Creatinineklaring (CL_{cr}) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline met verlengde afgifte				Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)			Maximale dosering (mg/dag)	

Creatinineklaring (CL_{cr}) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline met verlengde afgifte				Doseringsschema
≥60 ml/min	165	330	495 ^a	660 ^b	Eenmaal daags
30-60 ml/min	82,5	165	247,5 ^c	330	Eenmaal daags
<30/hemodialyse	Doseren met pregabaline geneesmiddelen met directe afgifte				

^a 495 mg=3 X 165 mg tabletten eenmaal per dag

^b 660 mg=2 X 330 mg tabletten eenmaal per dag

^c 247,5 mg=3 X 82,5 mg tabletten eenmaal per dag

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 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Pregabaline Aristo Retard moet direct na de avondmaaltijd worden ingenomen.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden gesplitst, fijngemaakt of gekauwd. De tablet mag niet gebroken worden omdat dit van invloed kan zijn op de eigenschappen van verlengde afgifte (zie rubriek 5.2).

Pregabaline Aristo Retard is alleen voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

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 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 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 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

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

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. Gevalen 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 behandelingsperiodes met periodes 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 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 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, 1,19-2,36]). 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 geneesmiddelaafhankelijkheid veroorzaken, wat kan optreden bij therapeutische doses. Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid 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 geneesmiddelaafhankelijkheid (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 abstinentieverschijnselen na het staken van een langetermijnbehandeling met pregabaline dosisgerelateerd kunnen zijn.

Encefalopathie

Gevallen 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 pregabaline tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan ernstige geboortefwijkingen 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).

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 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 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 ademhalingsfalen, 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 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.

Pregabaline 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 borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van 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 Aristo Retard 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 8900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïncludeerd, waarvan meer dan 5600 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 tabel 3 hieronder 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 3 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	Anorexia, hypoglykemie
Psychische stoornissen	
Vaak	Euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	Hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, terneergeslagenheid, 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>Geneesmiddelafhankelijkheid</i>
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	Ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypo-esthesie, 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, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>Verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriase, strabisme, visuele helderheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	Vertigo
Soms	Hyperacusis
Hartaandoeningen	

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
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	Dyspneu, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>Longoedeem</i> , toegeknepen keel
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	Ascites, pancreatitis, <i>gezwollen tong</i> , dysfagie
Lever- en galaandoeningen	
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</i> , <i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak	Spijkramp, 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
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
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 klachten zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideatie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op

geneesmiddelaafhankelijkheid. 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).

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 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 slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook 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 2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, gabapentinoïden, 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.

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline verlengde afgifte is aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, meervoudig gedoseerd, multicenter, driearmig, parallel onderzoek waarbij pregabaline tabletten met verlengde afgifte (testproduct) werd vergeleken met placebo en referentiegeneesmiddel met pregabaline harde capsule met directe afgifte bij 453 volwassen patiënten met Diabetische Perifere Neuropathie. Dit was een onderzoek met een behandelingsduur van 13 weken waarbij patiënten werden gedoseerd met een aanvangsdosis van 165 mg en verder werden getitreerd tot een maximale dosis van 660 mg. Het primaire werkzaamheidseindpunt was Verandering in de gemiddelde wekelijkse pijnscore vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de behandeling. Het gemiddelde $\pm$ SD van de verandering in de gemiddelde wekelijkse pijnscore van baseline tot het einde van de behandeling voor de test-, referentie- en placebogroep was respectievelijk -3,43, -3,49 en -3,04. De waargenomen afname in de gemiddelde wekelijkse pijnscore was vergelijkbaar tussen pregabaline tabletten met verlengde afgifte en de referentiegeneesmiddelgroep. Er werd een statistisch significant verschil waargenomen voor zowel het test- als het referentiegeneesmiddel ten opzichte van placebo.

Het secundaire eindpunt van het percentage patiënten met 30% vermindering van de wekelijkse gemiddelde pijnscore in fase III studie was respectievelijk 87,07%, 87,70% en 76,86% voor pregabaline tablet met verlengde afgifte, referentiegeneesmiddel en placebo. Dit verschil bleek statistisch significant te zijn voor zowel het test- als referentiegeneesmiddel ten opzichte van placebo.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pregabaline met verlengde afgifte heeft een lineaire farmacokinetiek met een dosisproportionele toename van de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van 82,5-660 mg/dag. Na herhaalde toediening wordt steady state bereikt binnen ongeveer 72-96 uur.

Pregabaline met verlengde afgifte, eenmaal daags toegediend na een avondmaaltijd, heeft een gelijkwaardige AUC en een lagere $C_{\max}$ in vergelijking met een vergelijkbare dosis pregabaline (tabel 4). De variabiliteit in $C_{\max}$ en AUC voor verlengde afgifte van pregabaline is kleiner dan of gelijk aan 25%.

Tabel 4 Steady state farmacokinetiek voor pregabaline met verlengde afgifte 330 mg eenmaal daags en pregabaline 150 mg tweemaal daags

	Pregabaline met verlengde afgifte Eenmaal daags	Pregabaline BID
N	16	16
C _{max,ss} (ng/ml)	3851,11	4066,97
T _{max,ss} (u)	12,0 (5,0-14,0)	3,0 (1.25-4.00)
AUC _{tau,ss} (ng u/ml)	59501,12	58196,62

Opmerking: Geometrisch gemiddelde (%CV) voor AUC_{tau,ss}, C_{max,ss}, mediaan (spreiding) voor T_{max,ss}.
AUC_{tau,ss}=oppervlakte onder de curve tijdens een doseringsinterval bij steady state bij ; BID=om de 12 uur;
C_{max,ss}=piekconcentraties bij steady state; N=aantal proefpersonen; T_{max,ss}= tijd tot piekconcentraties.

Absorptie

Pregabaline wordt geabsorbeerd vanuit de dunne darm en het proximale colon. De absorptie van Pregabaline met verlengde afgifte is lineair en evenredig met de dosis.

De biologische beschikbaarheid van pregabaline met verlengde afgifte is lager bij inname op een nuchtere maag. De AUC is ongeveer 30-50% lager wanneer pregabaline met verlengde afgifte nuchter wordt toegediend dan na een avondmaaltijd.

Wanneer pregabaline met verlengde afgifte wordt toegediend na een avondmaaltijd van 800-1000 calorieën (50% vet, 20% eiwit, 30% koolhydraten), treedt de mediane piekplasmaconcentratie na 8 uur op.

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 bij patiënten met een normale nierfunctie. 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 2).

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 hemodialyse (na een 4 uur durende hemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de hemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 2).

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 rubrieken 4.2 en 4.8).

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 2).

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 (uitgaande 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 ≥ 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 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 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. 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 centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestriscie cycle 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

Tabletkern:

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose (E463)

Basisch butylmethacrylaatcopolymeer (E1205)

Crospovidon (type A)

Magnesiumstearaat (E470b)

Watervrij silicium colloïdaal (E551)

Tabletomhulsel:

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

Pregabaline Aristo Retard 165 mg tabletten met verlengde afgifte

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

Pregabaline Aristo Retard 330 mg tabletten met verlengde afgifte

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Drukinkt:

Schellak

IJzeroxide zwart (E172)

Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

HDPE verpakking:

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte

Bewaren beneden 30°C

Pregabaline Aristo Retard 165 mg en 330 mg tabletten met verlengde afgifte

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Alu-blister:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos met witte, ronde HDPE-verpakking met wijde opening (fles) met voor kinderen moeilijk te openen witte dop met binnenbekleding en een droogmiddelmiddelcilinder of Alu-Alu (OPA-25/ALU-45/PVC 100) blisters.

HDPE verpakking:

Oorspronkelijke verpakking met 30 tabletten met verlengde afgifte.
Multipack met 90 (3 x 30) tabletten met verlengde afgifte.
Het droogmiddel mag niet worden ingeslikt.

Bliester Alu-Alu (OPA-25/ALU-45/PVC 100):
Oorspronkelijke verpakking met 10, 30, 90 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

Pregabaline Aristo Retard 82,5 mg tabletten met verlengde afgifte RVG 130394
Pregabaline Aristo Retard 165 mg tabletten met verlengde afgifte RVG 130395
Pregabaline Aristo Retard 330 mg tabletten met verlengde afgifte RVG 130396

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8 en 6.5: 24 juni 2024.