

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Teva 25 mg capsules, hard  
Pregabaline Teva 50 mg capsules, hard  
Pregabaline Teva 75 mg capsules, hard  
Pregabaline Teva 150 mg capsules, hard  
Pregabaline Teva 300 mg capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 25 mg pregabaline  
Elke harde capsule bevat 50 mg pregabaline  
Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline  
Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline  
Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Pregabaline Teva 25 mg capsules, hard zijn ivoorkleurige, opake, harde gelatinecapsules maat 3 met een totale lengte van 15,9 mm ± 0,3 mm met een zwarte opdruk '25' op het capsulelichaam. De capsule is gevuld met wit tot gebroken-wit granulaatpoeder.

Pregabaline Teva 50 mg capsules, hard zijn ivoorkleurige, opake, harde gelatinecapsules maat 2 met een totale lengte van 18 mm ± 0,3 mm met een radiale, zwarte band op het capsulekapje en zwarte opdruk '50' met een radiale, zwarte band op het capsulelichaam. De capsule is gevuld met wit tot gebroken-wit granulaatpoeder.

Pregabaline Teva 75 mg capsules, hard zijn opake, harde gelatinecapsules maat 3 met een totale lengte van 15,9 mm ± 0,3 mm met een roze capsulekapje en ivoorkleurig capsulelichaam met een zwarte opdruk '75'. De capsule is gevuld met wit tot gebroken-wit granulaatpoeder.

Pregabaline Teva 150 mg capsules, hard zijn ivoorkleurige, opake, harde gelatinecapsules maat 2 met een totale lengte van 18 mm ± 0,3 mm met een zwarte opdruk '150' op het capsulelichaam. De capsule is gevuld met wit tot gebroken-wit granulaatpoeder.

Pregabaline Teva 300 mg capsules, hard zijn opake, harde gelatinecapsules maat 0 met een totale lengte van 21,7 mm ± 0,3 mm met een roze kapje en ivoorkleurig capsulelichaam met een zwarte opdruk '300'. De capsule is gevuld met wit tot gebroken-wit granulaatpoeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Neuropathische pijn*

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

#### *Epilepsie*

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

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

#### *Stopzetten van de pregabalinebehandeling*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

Pregabaline wordt hoofdzakelijk als onveranderde stof uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie. 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<sub>cr</sub>), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

$$\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (ml/min)} = [(1,23 \times [140 - \text{leeftijd (jaren)}]) \times \text{gewicht (kg)}] / \text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/l}) \text{ (} \times 0,85 \text{ voor vrouwelijke patiënten)}$$

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 (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
≥ 60	150	600	Twee maal of drie maal per dag
≥30 - <60	75	300	Twee maal of drie maal per dag
≥15 - <30	25 – 50	150	Eenmaal of twee maal per dag
<15	25	75	Eenmaal per dag
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis+

Drie maal per dag = drie gelijke giften

Twee maal per dag = twee gelijke giften

\* de totale dagelijkse dosering (mg/dag) dient te worden verdeeld zoals aangegeven bij het doseringsschema om het aantal mg per dosis 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. Beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling in dosering 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 Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.  
Pregabaline Teva 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 sommige diabetische patiënten die in gewicht toenemen tijdens de pregabalinebehandeling een aanpassing van hun bloedglucoseverlagende geneesmiddelen nodig hebben.

##### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de post-marketing 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

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 een door een ongeval veroorzaakt letsel (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dienen 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 werd behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, wat in de 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-marketing 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.

#### Stopzetten van anti-epileptische comedicaatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische comedicaatie na het bereiken van de controle op de aanvallen met pregabaline in een 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. 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 behandelperioden met perioden zonder behandeling) heeft aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogd risico van nieuw ontstaan van suïcidaal gedrag en overlijden door zelfmoord bij patiënten die met pregabaline werden behandeld.

Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen, er medisch advies ingewonnen moet 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 pregabalin 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 pregabalin gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95%-BI, 1,04 – 2,22]) en er was een tendens voor een groter risico bij hoge doses van pregabalin ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95%-BI 1,24 – 5,06]).

#### Verkeerd gebruik, kans op misbruik of afhankelijkheid

Pregabalin kan geneesmiddelafhankelijkheid veroorzaken, wat kan optreden bij therapeutische doses. Gevallen van misbruik en verkeerd gebruik zijn gemeld. Patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik kunnen een hoger risico op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van pregabalin lopen, en pregabalin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Voordat pregabalin wordt voorgeschreven, dient het risico van de patiënt op verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid zorgvuldig te worden geëvalueerd. Patiënten die met pregabalin worden behandeld, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabalin, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en 'shopping' zijn gemeld.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandeling met pregabalin zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. De volgende verschijnselen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, suïcidale ideevorming, pijn, convulsie, hyperhidrose en duizeligheid. Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van pregabalin kan wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met pregabalin 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 pregabalin of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabalin.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langetermijnbehandeling met pregabalin 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 pregabaline tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken bij het ongeborn 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 farmacokinetische populatiestudies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo*-studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodon of ethanol. Uit 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 ethinylestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinylestradiol 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 de post-marketing zijn er meldingen geweest van ademhalingsstilstand, coma en overlijden bij patiënten die pregabaline en opioïden en/of andere centraal zenuwstelsel (CZS) dempende geneesmiddelen gebruikten. 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 Teva 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 pregabalinetherapie, 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 Teva kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Teva kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden.



Patiënten worden afgeraden deel te nemen aan het verkeer, 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 de 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, centraal zenuwstelsel(CZS)-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

Tabel 2. Pregabaline bijwerkingen

<b>Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Nasofaryngitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Soms	Neutropenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	<i>Overgevoeligheid</i>
Zelden	<i>Angio-oedeem, allergische reactie</i>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Toegenomen eetlust
Soms	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Eufore stemming, verwardheid, 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>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
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, intentietremor, nystagmus, cognitieve stoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	<i>Toevallen</i> , parosmie, hypokinesie, dysgrafie, parkinsonisme
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	Wazig zien, diplopie
Soms	Perifeer gezichtsverlies, visuele stoornissen, 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, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	Vertigo
Soms	Hyperacusis
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Tachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, sinusbradycardie, <i>congestief hartfalen</i>
Zelden	<i>QT-verlenging</i> , sinustachycardie, sinus-aritmie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Hypotensie, hypertensie, opvliegers, blozen, perifere kou
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms	Dyspneu, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>Longoedeem</i> , toegeknepen keel
Frequentie 'niet bekend'	Onderdrukte ademhaling

<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Braken, <i>misselijkheid</i> , constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	Gastro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypo-estesia
Zelden	Ascites, pancreatitis, <i>gezwollen tong</i> , dysfagie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Verhoogde leverenzymen*
Zelden	Geelzucht
Zeer zelden	Leverfalen, hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Papuleuze huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>Toxische epidermale necrolyse</i> , <i>Syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	Spierspasme, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicale spasme
Soms	Zwelling van gewrichten, myalgie, spiertrekkingen, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	Rhabdomyolyse
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	Urine-incontinentie, dysurie
Zelden	Nierfalen, oligurie, <i>urineretentie</i>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Erectiele disfunctie
Soms	Seksuele disfunctie, vertraagde ejaculatie, dysmenorroe, pijn in de borst
Zelden	Amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	Perifeer oedeem, oedeem, abnormale manier van lopen, 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
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Verhoogd creatinefosfokinase 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. De volgende verschijnselen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepverschijnselen, convulsies, nervositeit, depressie, suïcidale ideevorming, pijn, hyperhidrose en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling 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, 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens post-marketing zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, 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: Analgetica, andere analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BF02.

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

### Werkingsmechanisme

Pregabalin 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.

Pregabalin is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaal daagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaal daagse 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 ervoer 35% van de met pregabalin behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervoeren, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabalin behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervoeren, reageerde 48% op pregabalin en 16% op placebo.

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

#### Epilepsie

##### Aanvullende behandeling

Pregabalin is onderzocht in 3 gecontroleerde klinische onderzoeken van 12 weken met zowel een tweemaal daagse (BID) als driemaal daagse (TID) dosering. 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 pregabalin als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek

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

In het placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken werden pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 tot 16 jaar) toegewezen aan pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabalin 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 pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

In het placebogecontroleerd onderzoek van 14 dagen werden pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 maand tot jonger dan 4 jaar) toegewezen aan pregabalin 7 mg/kg/dag, pregabalin 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 pregabalin 7 mg/kg/dag, 5,4 en 1,4 voor pregabalin 14 mg/kg/dag en 2,9 en 2,3 voor placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dag verminderde de log-getransformeerde frequentie van partieel beginnende aanvallen significant in vergelijking met placebo ( $p=0,0223$ ); pregabalin 7 mg/kg/dag vertoonde geen verbetering ten opzichte van placebo.

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

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

Pregabalin is onderzocht in 1 gecontroleerd klinisch onderzoek van 56 weken met een tweemaaldaagse dosis (BID). Pregabalin bereikte geen non-inferioriteit ten opzichte van lamotrigine, gebaseerd op het eindpunt van het 6 maanden lang uitblijven van aanvallen. Pregabalin en lamotrigine waren even veilig en goed verdraagbaar.

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabalin is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een lange-termijn-terugvalpreventiestudie met een dubbelblinde terugvalpreventie 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 pregabalin 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 pregabalin 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 gezichtsveldstesten 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 pregabalin behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabalin behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten.

Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabalin behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

Pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin met voedsel heeft echter geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabalin.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Pregabalin wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabalin wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabalin. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabalin, de belangrijkste metaboliet van pregabalin 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 pregabalin tot het R-enantiomeer.

### Eliminatie

Pregabalin wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabalin 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 pregabalin is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De interindividuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabalin 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 pregabalin te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabalin is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabalin doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalinconcentraties 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 pregabalin 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 pregabalin plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabalin 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 pregabalin 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<sub>max</sub> en AUC voor pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolumen van pregabalin. Deze verbanden waren bij pediatrische en volwassen patiënten vergelijkbaar.



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

#### Oudere patiënten

De klaring van pregabalin lijkt af te nemen bij hogere leeftijd. Deze afname in klaring van oraal ingenomen pregabalin komt overeen met de afname van de creatinineklaring bij hogere leeftijd. Vermindering van de dosis van pregabalin 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 pregabalin, 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 pregabalin. Pregabalin 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 pregabalin 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 pregabalin van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabalin 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 pregabalin 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.

Pregabalin 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 pregabalin uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen.

Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van 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 die welke werd 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 bronstcyclus 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  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Talk

#### Capsuleomhulsel:

Titaandioxide (E171)  
Gelatine

*Additioneel voor 25, 50, 75, 150 en 300 mg capsules:*

Geel ijzeroxide (E172)

*Additioneel voor 75 en 300 mg capsules:*

Rood ijzeroxide (E172)

#### Drukinkt:

Schellak  
Propyleenglycol  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Kaliumhydroxide

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 3 maanden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Voor de 25 mg capsules:*

Pregabalin Teva 25 mg capsules, hard zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen of in eenheidsverpakkingen van 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1 of 120 capsules.

*Voor de 50 mg capsules:*

Pregabalin Teva 50 mg capsules, hard zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen of in eenheidsverpakkingen van 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 100, 100x1 of 120 capsules.

*Voor de 75 mg capsules:*

Pregabalin Teva 75 mg capsules, hard zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen of in eenheidsverpakkingen van 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100, 100x1 of 120 capsules. Daarnaast worden Pregabalin Teva 75 mg capsules, hard ook verpakt in HDPE-flessen met PP sluiting met 200 capsules.

*Voor de 150 mg capsules:*

Pregabalin Teva 150 mg capsules, hard zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen of in eenheidsverpakkingen van 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 of 200x1 capsules. Daarnaast worden Pregabalin Teva 150 mg capsules, hard ook verpakt in HDPE-flessen met PP sluiting met 200 capsules.

*Voor de 300 mg capsules:*

Pregabalin Teva 300 mg capsules, hard zijn verpakt in PVC-Alu blisterverpakkingen of in eenheidsverpakkingen van 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 of 200x1 capsules. Daarnaast worden Pregabalin Teva 300 mg capsules, hard ook verpakt in HDPE-flessen met PP sluiting met 200 capsules.

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**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

25 mg: BE475502 (blisterverpakking)  
50 mg: BE475520 (blisterverpakking)  
75 mg: BE475546 (fles)  
75 mg: BE475537 (blisterverpakking)  
150 mg: BE475564 (fles)  
150 mg: BE475555 (blisterverpakking)  
300 mg: BE475582 (fles)  
300 mg: BE475573 (blisterverpakking)

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 08 juli 2015  
Datum van verlenging van de vergunning: 11 april 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 03/2024.  
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024.