

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Brieka 25 mg hörð hylki
Brieka 75 mg hörð hylki
Brieka 150 mg hörð hylki
Brieka 225 mg hörð hylki
Brieka 300 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki, inniheldur 25 mg af pregabalíni.

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af pregabalíni.

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af pregabalíni.

Hvert hart hylki inniheldur 225 mg af pregabalíni.

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af pregabalíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM FORM

Hart hylki

25 mg hylkið er hvítt, stærð 4 (14,5 mm), með áletruninni „PGB 25“ með svörtu bleki á bolnum.

75 mg hylkið er hvítt og appelsínugult, stærð 4 (14,5 mm), með áletruninni „PGB 75“ með svörtu bleki á bolnum.

150 mg hylkið er hvítt, stærð 2 (18 mm), með áletruninni „PGB 150“ með svörtu bleki á bolnum.

225 mg hylkið er hvítt og fölapfelsínugult, stærð 1 (19,5 mm), með áletruninni „PGB 225“ með svörtu bleki á bolnum.

300 mg hylkið er hvítt og appelsínugult, stærð 0 (21,5 mm), með áletruninni „PGB 300“ með svörtu bleki á bolnum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Taugaverkir

Brieka er notað til meðferðar á útlægum og miðlægum taugaverkjum hjá fullorðnum.

Flogaveiki

Brieka er notað hjá fullorðnum, sem viðbótarmeðferð við flogaveiki með staðflogum, með eða án síðkominna alfloga.

Almenn kvíðaröskun

Brieka er notað til meðferðar á almennri kvíðaröskun hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta.

Taugaverkir

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir 3-7 daga og ef þörf krefur í hámarksskammt, 600 mg á sólarhring, eftir 7 daga til viðbótar.

Flogaveiki

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

Almenn kvíðaröskun

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

Þegar meðferð með pregabalíni er hætt

Ef hætt þarf notkun pregabalíns er í samræmi við núgildandi klínískt verklag mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku, sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Vegna þess að úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínínúthreinsun (CL_{cr}) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

$$CL_{cr}(\text{ml/mín.}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{aldur (ár)}] \times \text{þyngd (kg)}}{\text{kreatínín í sermi } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ fyrir konur})$$

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50% af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverjar 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

Tafla 1. Pregabalínskammtar miðað við nýrnastarfsemi.

Kreatínínút- hreinsun CL _{cr} (ml/mín.)	Heildarskammtur af pregabalíni á sólarhring*		Skömmtun
	Byrjunarskammtur (mg/sólarhring)	Hámarksskammtur (mg/sólarhring)	
≥ 60	150	600	Tvisvar eða þrisvar á sólarhring
≥30 - <60	75	300	Tvisvar eða þrisvar á sólarhring
≥15 - <30	25 – 50	150	Einu sinni eða tvisvar á sólarhring
<15	25	75	Einu sinni á sólarhring
Viðbótarskammtur eftir blóðskilun (mg)			
	25	100	Í einum skammti ⁺

* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

⁺ Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Brieka hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglिंगum (12-17 ára að aldri). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Með hliðsjón af minnkaðri nýrnastarfsemi með hækkuðum aldri getur þurft að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Brieka má taka með eða án matar.

Brieka er eingöngu ætlað til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofnæmisbjúgs (angioedema). Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofnæmisbjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

Alvarleg húðviðbrögð

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum í tengslum við meðferð með pregabalíni m.a. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og hafa náð eftirlit með þeim hvað varðar húðviðbrögð. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með pregabalíni og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Sund, svefnhöfgi, meðvitundarleysi, ringlun og andleg skerðing

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalínmeðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

Samhliðameðferð með flogaveikilyfjum hætt

Ekki eru fyrirliggjandi nægilegar upplýsingar til þess að hætta megi samhliðameðferð með öðrum flogaveikilyfjum þegar náðst hefur stjórn á flogaveiki með viðbótarmeðferð með pregabalíni þannig að meðhöndla megi eingöngu með pregabalíni.

Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliðameðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfjum með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

Öndunarbæling

Greint hefur verið frá alvarlegri öndunarbælingu í tengslum við notkun pregabalíns. Sjúklingar með skerta öndunarstarfsemi, öndunarfæra- eða taugasjúkdóm, skerta nýrnastarfsemi, þeir sem nota samtímis lyf sem bæla miðtaugakerfið og aldraðir geta verið í meiri hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir. Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni (sjá kafla 4.8). Faraldsfræðileg rannsókn þar sem borin voru saman meðferðartímabil og tímabil án meðferðar hjá sama einstaklingi (self-controlled study design) sýndi

fram á aukna hættu á nýjum tilvikum sjálfsvígshegðunar og sjálfsvíga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni.

Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshegðunar verður vart. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshegðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Íhuga skal að hætta meðferð með pregabalíni ef vart verður við sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun.

Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðrihluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samhliða lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíðaverkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samhliða ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

Samhliða notkun með ópíóíðum

Gæta skal varúðar þegar pregabalíni er ávísað samhliða ópíóíðum vegna hættu á bælingu miðtaugakerfis (sjá kafla 4.5). Í rannsókn á tilvikum (case-control study) hjá ópíóíðnotendum voru sjúklingar sem notuðu pregabalín samhliða ópíóíðlyfi í meiri hættu á ópíóíðtengdu dauðsfalli samanborið við þá sem notuðu ópíóíð eingöngu (leiðrétt áhættuhlutfall [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19–2,36]). Þessi aukna hættu sást við litla skammta af pregabalíni (≤ 300 mg, aOR1,52 [95% CI, 1,04–2,22]) og það var tilhneiging til vaxandi hættu við stærri skammta af pregabalíni (> 300 mg, aOR2,51 [95% CI 1,24–5,06]).

Misnotkun, hugsanleg röng notkun eða ávanabinding

Pregabalín getur valdið lyfjaávanabindingu sem getur komið fram við meðferðarskammta. Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun og ranga notkun. Sjúklingar sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun geta verið í meiri hættu á misnotkun, rangri notkun og ávanabindingu pregabalíns og gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Áður en pregabalíni er ávísað skal meta vandlega hættu sjúklingsins á misnotkun, mögulega rangri notkun eða ávanabindingu.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns, svo sem þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun og ásækni í lyf.

Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli. Fráhvarfseinkenni eftir að notkun pregabalíns er hætt getur bent til ávanabindingar (sjá kafla 4.8). Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar. Ef hættu skal notkun pregabalíns er ráðlegt að gera það smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.2).

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og alflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirliggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Notkun pregabalíns á fyrsta þriðjungi meðgöngu getur valdið meiriháttar fæðingargöllum hjá ófæddu barni. Ekki má nota pregabalín á meðgöngu nema að ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en

hugsanleg hættu fyrir fóstrið. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (<2% af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteínum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

In vivo rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu að sama skapi engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að sykursýkislyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín, fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

Samhliðanotkun pregabalíns og getnaðarvarnalyfjanna noretísterón og/eða etínýlöstradíól til inntöku hafði engin áhrif á lyfjahvörf þessara lyfja við jafnvægi.

Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepam. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun, dái og dauða hjá sjúklingum sem taka pregabalín og ópíóíða og/eða önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motorfunction).

Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Komið hefur í ljós að pregabalín fer yfir fylgju hjá rottum (sjá kafla 5.2). Pregabalín kann að fara yfir fylgju hjá mönnum.

Meiriháttar meðfædd vansköpun

Gögn úr norrænni áhorfsrannsókn á yfir 2.700 þungunum með útsetningu fyrir pregabalíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu sýndu hærri tíðni meiriháttar meðfæddra vanskapana hjá börnum (lifandi eða andvana fæddum) sem útsett voru fyrir pregabalíni samanborið við þýðið sem ekki var útsett (5,9% á móti 4,1%).

Hættan á meiriháttar meðfæddri vansköpun hjá börnum sem útsett voru fyrir pregabalíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu var lítilsháttar hærri samanborið við þýði sem ekki var útsett (leiðrétt hlutfall tíðni og 95% öryggisbil: 1,14 (0,96–1,35)) og samanborið við þýði sem útsett var fyrir lamotrigíni (1,29 (1,01–1,65)) eða fyrir dúlozetíni (1,39 (1,07–1,82)).

Greiningar á tilteknum vansköpunum sýndi að meiri hættu var á vansköpun í taugakerfi, auga, klofinni vör og/eða gömi og vansköpun þvagfæra eða kynfæra, en tilvik voru fá og áætlanir ónákvæmar.

Brieka á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

Brjóstagjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á nýbura/ungabörn eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pregabalíns á frjósemi kvenna.

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Brieka hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Brieka getur valdið sundli og svefnhöfgi og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfiðhefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

4.8 Aukaverkanir

Alls tóku rúmlega 8.900 sjúklingar, sem útsettir voru fyrir pregabalíni, þátt í klínískum rannsóknum á pregabalíni, þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar.

Í öllum samanburðarrannsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12% hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 hér á eftir eru allar aukaverkanir sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffæraakerfum og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samhliðalyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Algengar	Nefkoksbólga
Blóð og eitlar Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi Sjaldgæfar	<i>Ofnæmisviðbrögð</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofnæmisbjúgur, ofnæmisviðbrögð</i>
Efnaskipti og næring Algengar	Aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun
Geðræn vandamál Algengar	Vellíðunartilfinning, ringlun, skapstygð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy)
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition), sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshögðun.
Tíðni ekki þekkt	<i>Lyfjaávanabinding</i>

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir
<p>Taugakerfi Mjög algengar</p> <p>Algengar</p> <p>Sjaldgæfar</p> <p>Mjög sjaldgæfar</p>	<p>Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur</p> <p>Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnistrufun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, róun, jafnvægistrufun, drungi</p> <p>Yfirið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i>, skynhreyfiofirkni, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitleg truflun, <i>andleg skerðing</i>, talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i></p> <p><i>Krampar</i>, lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar, <i>parkinsonsheilkenni</i></p>
<p>Augu Algengar</p> <p>Sjaldgæfar</p> <p>Mjög sjaldgæfar</p>	<p>Þokusýn, tvísýni</p> <p>Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin táraseyting, erting í augum</p> <p><i>Sjónmissir</i>, <i>glærubólga</i>, sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygð, ofbirta.</p>
<p>Eyru og vöndarhús Algengar</p> <p>Sjaldgæfar</p>	<p>Svimi</p> <p>Ofurnæm heyrn</p>
<p>Hjarta Sjaldgæfar</p> <p>Mjög sjaldgæfar</p>	<p>Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i></p> <p><i>Lenging QT-bils</i>, sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia)</p>
<p>Æðar Sjaldgæfar</p>	<p>Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi</p>
<p>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar</p> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <p>Tíðni ekki þekkt</p>	<p>Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur</p> <p><i>Lungnabjúgur</i>, herpingur í hálsi <i>Öndunarbæling</i></p>

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir
Meltingarfæri Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða
Lifur og gall Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Hækkuð lifrarendím* Gula Lifrabílun, lifrabólga
Húð og undirhúð Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> <i>Húðþekjudreplos</i> , <i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti
Stoðkerfi og bandvefur Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki Rákvöðvalýsa
Nýru og þvaggfæri Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Þvagleki, þvagliátstregða Nýrnabilun, þvaggþurrð, <i>þvagteppa</i>
Æxlunarfæri og brjóst Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Ristrufun Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum Tíðaleyfi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Sjaldgæfar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi
Rannsóknarniðurstöður Algengar Sjaldgæfar	Þyngdaraukning

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir
Mjög sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun á alanínámínótransferasa, hækkun á aspartatamínótransferasa, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínins í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap Fækkun hvítra blóðfrumna

*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST).

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, einkennum sem líkjast flensu, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli. Þessi einkenni geta bent til lyfjaávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í fimm rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum, með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum 4 til 16 ára, n=295; 14 daga rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 1 mánaðar til yngri en 4 ára, n=175; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og tvær 1 árs opnar eftirfylgnirannsóknir á öryggi, n=54 og n=431) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalínmeðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksbólga. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 14 daga rannsókninni með pregabalínmeðferð voru svefnhöfgi, sýking í efri öndunarvegi og hiti (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Í einstaka tilfellum hefur verið greint frá tilvikum um dá.

Meðferð við ofskömmun á að fela í sér almenna meðferð við einkennum og getur ef nauðsyn krefur falist í blóðskilun (sjá kafla 4.2; töflu 1).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03A X16

Virka efnið pregabalín er gamma-amínósmjörusýruhlíðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu (α - δ prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

Verkun og öryggi

Taugaverkir

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjamódelum.

Pregabalínskömmtn hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmtn tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmtn þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtn tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35% sjúklinga sem fengu pregabalín og 18% sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50% minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfgi greindu 33% af þeim sem fengu pregabalín og 18% af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfgi var svörunarhlutfall 48% hjá þeim sem fengu pregabalín og 16% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22% sjúklinga sem fengu pregabalín og 7% sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50% minnkun verkja.

Flogaveiki

Viðbótar meðferð

Skömmtn pregabalíns tvisvar og þrisvar á sólarhring hefur verið rannsökuð í 3 klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í 12 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtn tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótar meðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður 12 vikna samanburðarránsóknar með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára og 14 daga samanburðarránsóknar með lyfleysu hjá 175 börnum á aldrinum 1 mánaðar til yngri en 4 ára sem gerðar voru til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótar meðferð við staðflogum og úr tveimur 1 árs opnum öryggisránsóknum hjá annars vegar 54 og hins vegar 431 barni á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunar færásýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarránsókninni með lyfleysu fengu börn (4 ára til 16 ára) pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í 14 daga ránsókninni með samanburði við lyfleysu fengu börn (á aldrinum 1 mánaðar til yngri en 4 ára) pregabalín 7 mg/kg/dag, pregabalín 14 mg/kg/dag eða lyfleysu. Miðgildi tíðni floga á 24 klst.

tímabili í upphafi og við lokakomu voru 4,7 og 3,8 fyrir pregabalín 7 mg/kg/dag, 5,4 og 1,4 fyrir pregabalín 14 mg/kg/dag og 2,9 og 2,3 fyrir lyfleysu. Pregabalín 14 mg/kg/dag lækkaði marktækt lógaritmískt varpaða tíðni staðfloga samanborið við lyfleysu ($p=0,0223$); með pregabalín 7 mg/kg/dag kom ekki fram bati miðað við lyfleysu.

Í 12 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá einstaklingum með frumkomin krampaflog (Primary Generalized Tonic-Clonic seizures) var 219 einstaklingum (á aldrinum 5 til 65 ára, en af þeim voru 66 á aldrinum 5 til 16 ára) raðað til að fá pregabalín 5 mg/kg/dag (að hámarki 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu, sem viðbótarmeðferð. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% lækkun á tíðni frumkominna krampafloga var 41,3% fyrir pregabalín 5 mg/kg/dag, 38,9% fyrir pregabalín 10 mg/kg/dag og 41,7% fyrir lyfleysu.

Einlyfjameðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

Almenn kvíðaröskun

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1. viku.

Í klínískum samanburðarrannsóknum (sem stóðu í 4-8 vikur) kom fram bati, að minnsta kosti 50% á HAM-A-kvarða miðað við upphafsgildi hjá 52% af sjúklingum sem fengu pregabalín og hjá 38% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknum greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með víkkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5% sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4% þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun; komu fyrir hjá 1,7% þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og 2,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst., bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað $\geq 90\%$ og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalínfrásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30% lækkun á C_{max} og um það bil 2,5 klst. seinkun á t_{max} . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

Dreifing

Í forklínískum rannsóknum hefur komið í ljós að pregabalín fer auðveldlega yfir blóðheilaþröskuld hjá músum, rottum og öpum. Einnig hefur komið í ljós að pregabalín fer yfir fylgju hjá rottum og finnst í

mjólk hjá mjólkandi rottum. Hjá mönnum er dreifingarrúmmál pregabalíns eftir inntöku um það bil 0,56 l/kg. Pregabalín er ekki bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Pregabalín verður fyrir hverfandi umbrotum hjá mönnum. Eftir skammt af geislamerktu pregabalíni var óbreytt pregabalín um það bil 98% af geislavirkninni sem fannst í þvagi. 0,9% af skammtinum reyndist vera N-metýleruð afleiða pregabalíns, sem er aðalumbrotsefni pregabalíns sem finnst í þvagi. Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram nein merki um að (S)-handhverfan umbreyttist í (R)-handhverfu (racemization).

Brotthvarf

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi). Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil (<20%). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg út frá gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmabéttni pregabalíns.

Kyn

Klínískar rannsóknir gefa til kynna að enginn marktækur munur sé á plasmabéttni pregabalíns hjá konum og körlum.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmabéttni pregabalíns minnkað um 50%). Vegna þess að úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Vegna þess að pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á béttni pregabalíns í plasma.

Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á lyfjahlvörfum og þoli.

Eftir inntöku pregabalíns á fastandi maga hjá börnum tók svipaðan tíma hjá öllum aldurshópum að ná hámarksbéttni í plasma eftir inntöku, sem náðist 0,5 til 2 klst. eftir lyfjagjöf.

C_{max} og AUC breytur fyrir pregabalín jukust línulega með auknum skammti innan hvers aldurshóps. AUC var 30% minna hjá börnum sem vega minna en 30 kg vegna 43% aukinnar úthreinsunar (body weight adjusted clearance) hjá þessum sjúklingum, samanborið við sjúklinga sem vega ≥ 30 kg.

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi að kreatínínúthreinsun var marktæk hlutabreyta af úthreinsun pregabalíns eftir inntöku, líkamsþyngd var marktæk hlutabreyta fyrir sýnilegt dreifingarrúmmál pregabalíns eftir inntöku og þessi tengsl voru svipuð hjá börnum og fullorðnum.

Lyfjahlvörf pregabalíns hjá sjúklingum yngri en 3 mánaða hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkandi aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkandi aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

Konur með barn á brjósti

Lyfjahlvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstgjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahlvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólk með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólk (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í klínískum skömmtum þoldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýmnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóarottum kom fram eftir langtímapregabalínútsetningu sem var jöfn eða meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða klíníska skammta.

Pregabalín olli ekki vansköpun, hvorki hjá músum, rottum né kanínum. Eiturhrif á fóstur hjá rottum og kanínum sáust eingöngu við útsetningu sem var vel yfir útsetningu hjá mönnum. Í rannsóknum á eiturhrifum fyrir/eftir got framkallaði pregabalín eiturhrif hjá rottum við útsetningu sem var >2föld ráðlögð hámarksútsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrottna og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengd sjálfsprottun hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðafni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í tvö ár. Engin æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24falda meðalútsetningu hjá mönnum eftir hámarksráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðalútsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalínháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðapelsfrumna en hefur ekki áhrif á erfðafni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtímarannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir sem komu fram hjá ungum rottum eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímunarhring komu fram eftir skammta sem

samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiti kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Mannitól

Samunnin sterkja (forhleypt sterkja og maíssterkja)

Talkúm

Hylkisskel

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Gildir eingöngu um 75 mg, 225 mg og 300 mg

Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Svart járnnoxíð (E172)

Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

25 mg

Ál/PVC-þynnur sem innihalda 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 eða 100 hörð hylki.

HDPE-glas með LDPE-loki eða skrúfaðri PP-hettu sem inniheldur 100 hörð hylki.

75 mg

Ál/PVC-þynnur sem innihalda 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 eða 100 hörð hylki.

HDPE-flaska með LDPE-loki eða skrúfaðri PP-hettu sem inniheldur 100 hörð hylki.

150 mg

Ál/PVC-þynnur sem innihalda 14, 30, 56, 60 eða 100 hörð hylki.

HDPE-glas með LDPE-loki eða skrúfaðri PP-hettu sem inniheldur 100 hörð hylki.

225 mg

Ál/PVC-þynnur sem innihalda 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 eða 100 hörð hylki.

HDPE-glas með LDPE-loki eða skrúfaðri PP-hettu sem inniheldur 100 hörð hylki.

300 mg

Ál/PVC-þynnur sem innihalda 14, 56, 60 eða 100 hörð hylki.

HDPE-glas með LDPE-loki eða skrúfaðri PP-hettu sem inniheldur 100 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

25 mg: IS/1/15/057/01

75 mg: IS/1/15/057/03

150 mg: IS/1/15/057/05

225 mg: IS/1/15/057/07

300 mg: IS/1/15/057/08

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júní 2015.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. maí 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. mars 2023.