

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Pregabalin Krka 25 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 50 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 75 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 100 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 150 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 200 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 225 mg hörð hylki.  
Pregabalin Krka 300 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg eða 300 mg af pregabalini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

25 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er hvítur, hylkislokið er hvítt. Hylkislokið er merkt „P25“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 13,8-14,8 mm.

50 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er hvítur, hylkislokið er ljósgult. Hylkislokið er merkt „P50“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 15,3-16,2 mm.

75 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er brúngulur, hylkislokið er brúngult. Hylkislokið er merkt „P75“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 13,8-14,8 mm.

100 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er rauðbrúnn, hylkislokið er rauðbrúnt. Hylkislokið er merkt „P100“ með hvítu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 15,3-16,2 mm.

150 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er hvítur, hylkislokið er gulbrúnt. Hylkislokið er merkt „P150“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 17,2-18,3 mm.

200 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er brúnn, hylkislokið er brúnt. Hylkislokið er merkt „P200“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 18,7-19,8 mm.

225 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er hvítur, hylkislokið er brúnt. Hylkislokið er merkt „P225“ með svörtu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 18,7-19,8 mm.

300 mg hörð hylki: Meginhluti hylkisins er hvítur, hylkislokið er dökkbrúnt. Hylkislokið er merkt „P300“ með hvítu lettri. Innihald hylkisins er hvítt til beinhvítt duft. Lengd hylkis: 20,0-22,1 mm.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### *Taugaverkir*

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

##### *Flogaveiki*

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

### Almenn kvíðaröskun

Pregabalin Krka er notað til meðferðar á almennri kvíðaröskun hjá fullorðnum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

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

### Taugaverkir

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

### Flogaveiki

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

### Almenn kvíðaröskun

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á dag, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta skal þörf fyrir meðferð reglulega. Hefja má meðferð með pregabalini á 150 mg skammti á dag. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á dag eftir eina viku. Eftir eina viku til viðbótar má auka skammt í 450 mg á dag. Hámarksskammti, 600 mg á dag, má ná eftir eina viku þar til viðbótar.

### Þegar meðferð með pregabalini er hætt

Í samræmi við núgildandi klínískt verklag, ef hætta þarf notkun pregabalins, er 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 pregabalins úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Vegna þess að úthreinsun pregabalins er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínínúthreinsun (CLcr), eins og fram kemur í töflu 1 sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalin er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50% af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga í blóðskilun skal stilla dagsskammt af pregabalini samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. af blóðskilunarmeðferð (sjá töflu 1).

Tafla 1. Pregabalinskammtaáðlögun út frá nýrnastarfsemi

Kreatínínúthreinsun (CLcr) (ml/mín.)	Heildarskammtur af pregabalini á dag*		Skömmtun
	Byrjunarskammtur (mg/dag)	Hámarksskammtur (mg/dag)	
≥60	150	600	Tvisvar eða þrisvar á dag
≥30 - >60	75	300	Tvisvar eða þrisvar á dag
≥15 - >30	25 - 50	150	Einu sinni eða tvisvar á dag
<15	25	75	Einu sinni á dag
Viðbótarskammtur eftir blóðskilun (mg)			
	25	100	Í einum skammti <sup>+</sup>

\* Heildarskammti á dag (mg/dag) 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 skammti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pregabalin Krka hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum (12-17 ára).

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

#### *Aldraðir*

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

#### Aðferð við lyfjagjöf

Pregabalin Krka má taka með eða án matar.

Pregabalin Krka er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna 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 pregabalinmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð, þar á meðal tilfelli um ofsabjúg. Hætta skal strax meðferð með pregabalini ef einkenni ofsabjúgs koma fram, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarveggar.

#### Alvarlegar aukaverkanir í húð

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum húðviðbrögðum í tengslum við meðferð með pregabalini 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 pregabalini og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

#### Sundl, svefnhöfði, meðvitundarleysi, ringlun og andleg skerðing

Sundl og svefnhöfði hafa verið tengd pregabalinmeðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um meðvitundarleysi, ringlun og andlega 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 pregabalini frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum ránsóknum þar sem gert var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalini 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 tilkynnt um aukaverkanir sem tengjast sjón, þ.m.t. sjónmissi,

þokusýn eða aðrar breytingar á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

### Nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um tilfelli nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

Ekki eru fyrirliggjandi nægar upplýsingar til þess að hætta megi samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum, þegar náðst hefur stjórn á flogaveiki með viðbótarmeðferð með pregabalíni, til þess að meðhöndla megi eingöngu með pregabalíni.

### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um hjartabilun hjá sumum sjúklingum á pregabalín-meðferð. Þessar aukaverkanir sjást oftast við pregabalínmeðferð við taugaverkjum hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi fyrir. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

### Meðferð við miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfuga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja 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

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir 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 sjálfsvígshögðunar og sjálfsvíga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni

Ráðleggja skal sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshögðunar verður vart. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Íhuga skal að hætta meðferð með pregabalíni ef vart verður við sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegur

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um einkenni í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegur (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 á miðtaugakerfi (sjá kafla 4.5). Í rannsókn á tilvikum (case-control study) hjá ópíóíðnotendum voru sjúklingar sem notuðu pregabalín samhliða ópíóíðum lyfi í meiri hættu á ópíóíðtengdu dauðsfalli

samanborið við þá sem notuðu ópíóíð eingöngu (leiðrétt áhættuhlutfall [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19 - 2,36]). Aukin hætta sást við litla skammta af pregabalíni ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) og það var tilhneiging til aukinnar hættu við stærri skammta af pregabalíni ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

#### Misnotkun, möguleg 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 misnotkun vímuefna 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, sjálfsvígshugsunum, 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 hætta 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 fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Heilakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilvik um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóm sem getur hrundið af stað heilakvilla.

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Notkun pregabalíns á fyrsta þriðjungum meðgöngu getur valdið meiriháttar fæðingargöllum hjá ófæddu barni. Ekki má nota pregabalín á meðgöngu nema að ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hætta 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 plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### In vivo rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknunum komu engar klínískt mikilvægar lyfjavarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og phenytoins, carbamazepins, valproínsýru, lamotrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxycodons eða etanols. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkislyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín, phenobarbital, tiagabín og topiramát hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyf til inntöku, norethisteron og/eða ethinyloestradiól

Samhliða notkun pregabalíns og getnaðarvarnalyfjanna norethisteron og/eða ethinyloestradiól til inntöku hafði engin áhrif á lyfjahvörf þessara lyfja við jafnvægi.

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalin getur aukið áhrif etanols og lorazepam. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um öndunarbílun, dá og dauða hjá sjúklingum sem nota pregabalin og opíóíða og/eða önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalin virðist auka á skerðingu af völdum oxycodons á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

Milliverkanir og aldraðir Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið gerðar 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

Dýrarannsóknir hafa sýnt eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Komið hefur í ljós að pregabalin fer yfir fylgju hjá rottum (sjá kafla 5.2). Pregabalin kann að fara yfir fylgju hjá mönnum.

##### **Meiriháttar meðfædd vansköpun**

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

Hættan á meiriháttar meðfæddri vansköpun hjá börnum sem útsett voru fyrir pregabalini 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 lamotrigini (1,29 (1,01–1,65)) eða fyrir duloxetini (1,39 (1,07–1,82)).

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

Ekki má nota pregabalin á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

##### Brjóstgjöf

Pregabalin skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalins á börn á brjósti eru ekki þekkt. Meta þarf kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir komuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalini.

##### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem gerð var til að meta verkun pregabalins á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalini á dag. Eftir þriggja mánaða meðferð 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**

Pregabalin Krka getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Krka getur valdið sundli og svefnhöfga 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 lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Alls tóku rúmlega 8.900 sjúklingar, sem útsettir voru fyrir pregabalini, þátt í klínískum rannsóknum á pregabalini þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12% hjá sjúklingum sem fengu pregabalin og 5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalinþópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

### Listi yfir aukaverkanir

Í töflu 2 hér á eftir eru allar aukaverkanir sem komu fram oftár en við notkun lyfleysu og hjá fleiri en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og 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 tilkynnt er um geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samhliða lyfjameðferð.

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 tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu, eru skráðar í töflunni hér á eftir með skáletri.

Tafla 2. Aukaverkanir pregabalins

Flokkun eftir líffærakerfi	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Vellíðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, eirðarleysi, æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnægingarleysi, sinnuleysi
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition), sjálfsvígshögðun, sjálfsvígshugsanir
Tíðni ekki þekkt	<i>Lyfjaávanabinding</i>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnþrungu, höfuðverkur
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnistruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, róun, jafnvægistruflun, drungi
Sjaldgæfar	Yfirlið, 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>
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar, parkinsonsheilkenni
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflanir, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampi fyrir augum, augnþurrkur, aukin táraseyting, erting í augum
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygð, ofbirta
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar	Svimi
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia)
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi
Tíðni ekki þekkt	Öndunarbæling
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppbemba, munnþurrkur
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkun á lifrarendímum*
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabílan, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáprymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Húðþekjudrepslos</i> , <i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaverkir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa
<b>Nýru og þvægfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvæglátstregða
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvægburrð, <i>þvægteppa</i>
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Ristruflanir
Sjaldgæfar	Kynlífsvandamál, seinkun á sáðláti, tíðaverkir, verkir í brjóstum
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum, brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti,

	þorsti, kuldahrollur, þróttleysi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna

\*Hækkun á alanín amínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartat amínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram, bæði þegar skammtíma- og langtíma- meðferð með pregabalini hefur verið hætt. Tilkynt hefur verið um eftirfarandi einkenni: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgang, flensulík einkenni, krampa, taugaveiklun, þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, verki, ofsvitnun og sundl. Þessi einkenni geta bent til lyfjaávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar. Þegar langtímameðferð með pregabalini er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna geti verið skammtaháð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Börn

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

### Tilkyning 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram eftir markaðssetningu þegar pregabalin var tekið í of stórum skömmtum voru m.a. svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám. Einnig var tilkynt um flog. MJög sjaldan hefur verið tilkynt um tilvik um dá.

### Meðferð

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf; ATC flokkur: N02BF02.

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

### Verkunarháttur

Pregabalin binst hliðareiningu ( $\alpha$ - $\delta$  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.

Pregabalin hefur verið rannsakað í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, fyrir skömmtun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmtun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndist sambærilegt.

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 pregabalin og 18% sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50% minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33% af þeim sem fengu pregabalin og 18% af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga var svörunarhlutfall 48% hjá þeim sem fengu pregabalin og 16% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

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

### *Flogaveiki*

#### *Viðbótarmeðferð*

Skömmtun pregabalins tvisvar og þrisvar á dag hefur verið rannsökuð í 3 klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í 12 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtun tvisvar og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir 1 viku.

## Börn

Verkun og öryggi pregabalins sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanir sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára og 14 daga rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 175 börnum á aldrinum 1 mánaðar að 4 ára aldri, til að meta verkun og öryggi pregabalins sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr tveimur 1 árs opnum rannsóknum á öryggi hjá 54 og 431 barni á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og sýkingar í efri öndunarferum komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna rannsókninni með samanburði við lyfleysu, fengu börn (á aldrinum 4 til 16 ára) 2,5 mg/kg/dag af pregabalini (að hámarki 150 mg/dag), 10 mg/kg/dag af pregabalini (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með a.m.k. 50% fækkun staðfloga, samanborið við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með 10 mg/kg/dag af pregabalini (p=0,0068 samanborið við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með 2,5 mg/kg/dag af pregabalini (P=0,02600 samanborið við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í 14 daga rannsókninni með samanburði við lyfleysu, fengu börn (á aldrinum 1 mánaðar að 4 ára aldri), 7 mg/kg/dag af pregabalini, 14 mg/kg/dag af pregabalini eða lyfleysu. Miðgildi tíðni floga á 24 klst. tímabili í upphafi og við lokakomu voru 4,7 og 3,8 hjá þeim sem fengu 7 mg/kg/dag af pregabalini, 5,4 og 1,4 hjá þeim sem fengu 14 mg/kg/dag af pregabalini og 2,9 og 2,3 hjá þeim sem fengu lyfleysu. Pregabalin í skammtinum 14 mg/kg/dag lækkaði marktækt lógaritmískt varpaða tíðni staðfloga samanborið við lyfleysu (p=0,0223); ekki sást bati með 7 mg/kg/dag af pregabalini samanborið 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 pregabalin 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 pregabalin 5 mg/kg/dag, 38,9% fyrir pregabalin 10 mg/kg/dag og 41,7% fyrir lyfleysu.

Einlyfjameðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalins tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalin náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigin samanborið við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalins og lamotrigins var svipað og þau þöldust vel.

*Almenn kvíðaröskun*

Pregabalin 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 í 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalini frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var gert sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með víkkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5% sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalini og hjá 4,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4% sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalini og hjá 11,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sem sáust við augnspeglun komu fyrir hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalini og 2,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pregabalins við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf.

Frásog

Pregabalin 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 pregabalins eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Frásogshraði pregabalins 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  $t_{max}$ . Gjóf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalins sem frásogast.

Dreifing

Í forklínískum rannsóknum hefur komið í ljós að pregabalin fer auðveldlega yfir blóðheilaþröskul hjá músum, rottum og öpum. Einnig hefur komið í ljós að pregabalin fer yfir fylgju hjá rottum og finnst í mjólk hjá mjólkandi rottum. Hjá mönnum er dreifingarrúmmál pregabalins eftir inntöku um það bil 0,56 l/kg. Pregabalin er ekki bundið plasmapróteinum.

Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalin skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðalhelmingunartími brotthvarfs pregabalins er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalins er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2 Skert nýrnastarfsemi). Nauðsynlegt er að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða eru í blóðskilun (sjá kafla 4.2 Tafla 1).

### Línulegt/ólínuleikt samband

Lyfjahvörf pregabalins eru línuleg innan ráðlagðra dagsskammta. Breytileiki lyfjahvarfa pregabalins milli þátttakenda er lítill (<20%). Lyfjahvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Því er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmabéttni pregabalins.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalins er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun. Pregabalin er auk þess fjarlægt á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmabéttni pregabalins minnkað um 50%). Vegna þess að úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin þarf að minnka skammt 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 lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Vegna þess að pregabalin umbrotar 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 þéttni pregabalins í plasma.

### Börn

Lyfjahvörf pregabalins 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/dag í rannsókn á lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalins 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 lyfjahvörfum sýndi að kreatínínúthreinsun var marktæk skýribreyta af úthreinsun pregabalins eftir inntöku, líkamsþyngd var marktæk skýribreyta fyrir sýnilegt dreifingarrúmmál pregabalins eftir inntöku og þessi tengsl voru svipuð hjá börnum og fullorðnum.

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

### Aldraðir

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

### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalini, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á dag), voru metin hjá 10

konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstagjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalins. Pregabalin 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/dag eða hámarksskammt, 600 mg/dag, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/dag, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á dag miðað við mg/kg.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalin 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 sjónurýrnunar (retinal atrophy), sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum, kom fram eftir langtíma pregabalin útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta. Pregabalin reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum eða kanínum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kanínum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir got hafði pregabalin eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning 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 æxlunarferli karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengd sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

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

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalins voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum, sem stóðu í tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/dag. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalin háða 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.

Eiturverkun sem kom fram hjá ungum rottum er ekki frábrugðin eiturverkun sem kom fram hjá fullorðnum rottum. Hins vegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breyting á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði 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:

Forhleypt sterkja  
Talkúm (E553b)

#### Hylkisskel:

25 mg hörð hylki  
Títantvíoxíð (E171)  
Gelatín

Svart prentblek (shellac (E904), svart járnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520))

*50 mg, 75 mg hörð hylki*

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Gult járnoxíð (E172)

Svart prentblek (shellac (E904), svart járnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520))

*100 mg hörð hylki*

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Rautt járnoxíð (E172)

Hvít prentblek (shellac (E904), própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð (E525), títantvíoxíð (E171))

*150 mg hörð hylki*

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Rautt járnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)

Svart prentblek (shellac (E904), svart járnoxíð (E172) própýlenglýkól (E1520))

*200 mg, 225 hörð hylki*

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Rautt járnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Svart prentblek (shellac (E904), svart járnoxíð (E172) própýlenglýkól (E1520))

*300 mg hörð hylki*

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Rautt járnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Hvít prentblek (shellac (E904), própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð (E525), títantvíoxíð (E171))

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

*Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg og 300 mg hörð hylki:*

Þynnur (PVC/PVDC/Ál):

3 ár

*Pregabalin Krka 75 mg og 150 mg hörð hylki:*

HDPE ílát:

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

HDPE ílát: Notist innan 4 mánaða frá því glasið hefur fyrst verið opnað.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

*Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg og 300 mg hörð hylki:*  
Þynnur (PVC/PVDC/Ál): 14, 20, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 hörð hylki í öskju.

*Pregabalin Krka 75 mg, 150 mg hörð hylki:*  
HDPE ílát, PP lok: 100 hörð hylki í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slóvenía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/15/004/01-08

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. febrúar 2015.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. nóvember 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. apríl 2024.