

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 25 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 25 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Lichtgeelbruine, opake dop en romp, capsulemaat 4 (14,3 mm x 5,3 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheelkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	



<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

###### Aanvullende behandeling

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-

jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{\max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de

$t_{\max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermaparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van 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. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel

Maïszetmeel

Talk

#### Capsulewand

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van de capsulecontainer: 6 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

HDPE capsulecontainer met PP schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 56 x 1, 84 x 1 of 100 x 1 harde capsule.  
Capsulecontainerverpakkingen: 200 harde capsules.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/001-010  
EU/1/15/1011/084

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 50 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Lichtgele, opake dop en romp, capsulemaat 3 (15,9 mm x 5,8 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheelkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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



Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha 2\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

##### *Aanvullende behandeling*

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de

leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 pediatrie patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar met epilepsie wijzen erop dat de bijwerkingen pyrexie en bovensteluchtweginfecties vaker werden gezien dan in onderzoeken met volwassen patiënten met epilepsie (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

In het placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken werden pediatrie patiënten toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de  $t_{max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel

geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrische patiënten met een gewicht lager dan 30 kg als gevolg van een 43% hogere klaring aangepast aan lichaamsgewicht bij deze patiënten in vergelijking met patiënten die  $\geq 30$  kg wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrische patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrische patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrische en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in matернаal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermaparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij

ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen. Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorfvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van endotheelcellen betrokken. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel

Maïszetmeel

Talk

#### Capsulewand

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van de capsulecontainer: 6 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

HDPE capsulecontainer met PP schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 21, 28, 56, 84 of 100 harde capsules.

Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 84 x 1 harde capsule.

Capsulecontainerverpakkingen: 200 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/011-017  
EU/1/15/1011/085

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Rode, opake dop en witte, opake romp, capsulemaat 4 (14,3 mm x 5,3 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheekkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

##### *Aanvullende behandeling*

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-

jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de  $t_{max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrische patiënten met een gewicht lager dan 30 kg als gevolg van een 43% hogere klaring aangepast aan lichaamsgewicht bij deze patiënten in vergelijking met patiënten die  $\geq 30$  kg

wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling,

maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen. Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorfvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van endotheelcellen betrokken. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestriscie cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel  
Maïszetmeel  
Talk

#### Capsulewand

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Na eerste opening van de capsulecontainer: 6 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.  
HDPE capsulecontainer met PP schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 14 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 of 210 x 1 (3 x 70) harde capsule.  
Capsulecontainerverpakkingen: 100, 200 of 250 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/018-033

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 100 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Rode, opake dop en romp, capsulemaat 3 (15,9 mm x 5,8 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheelkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

###### Aanvullende behandeling

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-



jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de  $t_{max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrie patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrie patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg

wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling,

maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen. Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorfvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van endotheelcellen betrokken. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel  
Maïszetmeel  
Talk

#### Capsulewand

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 21, 28, 56, 84 of 100 harde capsules.

Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 84 x 1 of 100 x 1 harde capsule.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/034-041

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Witte, opake dop en romp, capsulemaat 2 (18,0 mm x 6,4 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheekkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen



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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

###### Aanvullende behandeling

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-

jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de  $t_{max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

### Distributie



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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrie patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrie patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg

wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling,

maar een toegenomen incidentie van 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. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel  
Maïszetmeel  
Talk

#### Capsulewand

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Na eerste opening van de capsulecontainer: 6 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.  
HDPE capsulecontainer met PP schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 of 210 x 1 (3 x 70) harde capsule.  
Capsulecontainerverpakkingen: 100, 200 of 250 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/042-056

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 200 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 200 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Lichtoranje, opake dop en romp, capsulemaat 1 (19,4 mm x 6,9 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheelkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).



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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïncorporeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende

maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha 2\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

###### *Aanvullende behandeling*

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De

resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo.

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de

$t_{\max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.



$C_{\max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermaparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van 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. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestriscie cycle werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel

Maïszetmeel

Talk

#### Capsulewand

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 21, 28, 84 of 100 harde capsules.

Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 84 x 1 of 100 x 1 harde capsule.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/057-062

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 225 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 225 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Lichtoranje, opake dop en witte, opake romp, capsulemaat 1 (19,4 mm x 6,9 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheekkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk



(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

<b>Systeem/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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende

maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

###### Aanvullende behandeling

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De

resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de

$t_{\max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrische patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrische patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{\max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermaparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.



Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling, maar een toegenomen incidentie van 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. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel

Maïszetmeel

Talk

#### Capsulewand

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/063-068

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Rode, opake dop en lichtgeelbruine, opake romp, capsulemaat 0 (21,7 mm x 7,6 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Neuropathische pijn

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

#### Epilepsie

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

#### Gegeneraliseerde angststoornis

Pregabaline Sandoz 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 doses. 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 doses. 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 uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie als onveranderde stof. Aangezien de pregabalineklaring recht evenredig is met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2), dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring ( $CL_{cr}$ ), zoals aangegeven in tabel 1, waarbij de volgende formule wordt gebruikt:

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

Pregabaline wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse (50% van de stof in 4 uur). 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**

Creatinine-klaring ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Totale dagdosering pregabaline *		Doseringsschema
	Startdosering (mg/dag)	Maximumdosering (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	BID of TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID of TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Eenmaal daags of BID
$< 15$	25	75	Eenmaal daags
Aanvullende dosis na hemodialyse (mg)			
	25	100	Enkelvoudige dosis <sup>+</sup>

TID = drie aparte doses

BID = twee aparte doses

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

<sup>+</sup> 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 jonger dan 12 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

### *Oudere patiënten*

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

### Wijze van toediening

Pregabaline Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pregabaline Sandoz is alleen voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Diabetische patiënten

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

### Overgevoeligheidsreacties

Er zijn tijdens de postmarketingervaring meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties, inclusief gevallen van angio-oedeem. Pregabaline dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen van angio-oedeem voordoen, zoals zwellingen in het gezicht, rondom de mond of in de bovenste luchtwegen.

### Duizeligheid, slaperigheid, verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang

Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn ook postmarketing meldingen geweest van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke achteruitgang. Daarom dient patiënten aangeraden te worden om voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

### Bijwerkingen van het gezichtsvermogen

In gecontroleerde onderzoeken werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. In klinische studies waarin oogheekkundige testen werden uitgevoerd, was de incidentie van verminderde gezichtsscherpte en veranderingen van het gezichtsveld groter in de patiëntengroep die met pregabaline werd behandeld dan in de placebogroep. De incidentie van fundoscopische veranderingen was groter in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Tijdens de postmarketingervaring zijn er ook bijwerkingen van het gezichtsvermogen gemeld, inclusief verlies van het gezichtsvermogen, wazig zicht of andere veranderingen van de gezichtsscherpte, waarvan de meeste tijdelijk waren. Het staken van de behandeling met pregabaline kan resulteren in het verdwijnen of verbeteren van deze visuele symptomen.

### Nierfalen

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

#### Stopzetten van anti-epileptische co-medicatie

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische co-medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel monotherapie met pregabaline te bereiken.

#### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende voorvallen zijn gemeld: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, zenuwachtigheid, depressie, pijn, convulsies, hyperhidrose en duizeligheid, wat doet denken aan fysieke afhankelijkheid. De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling.

Convulsies, inclusief status epilepticus en tonisch-clonische aanvallen, kunnen voorkomen tijdens het gebruik van pregabaline of kort na het stopzetten van de behandeling met pregabaline.

Er zijn gegevens die doen vermoeden dat de incidentie en ernst van de abstinentieverschijnselen na het staken van een langdurige behandeling met pregabaline, dosisgerelateerd kunnen zijn.

#### 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.

#### Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor pregabaline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. 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.

#### Verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal

Er zijn postmarketing meldingen van voorvallen die verband houden met een verminderde werking van het onderste gedeelte van het maagdarmkanaal (bijv. darmobstructie, paralytische ileus, constipatie) wanneer pregabaline gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken zoals opioïde analgetica. Wanneer pregabaline en opioïden samen gebruikt worden, kunnen maatregelen overwogen worden om constipatie te voorkomen (vooral bij vrouwelijke patiënten en ouderen).

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

Gevallen van verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een geschiedenis van drugsmisbruik. Deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van pregabaline (ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en shopping zijn gemeld).

#### Encefalopathie

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens (< 2% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine teruggevonden), *in vitro* het geneesmiddelenmetabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties teweeg zou brengen of er onderhevig aan zou zijn.

#### In vivo studies en populatie farmacokinetische studies

Hiermee overeenkomend werden in *in vivo* studies geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen tussen pregabaline en fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, gabapentine, lorazepam, oxycodone of ethanol. Uit populatie farmacokinetische studies bleek dat orale antidiabetica, diuretica, insuline, fenobarbital, tiagabine en topiramaat geen klinisch significant effect hadden op de pregabalineklaring.

#### Orale contraceptiva, norethisteron en/of ethinyloestradiol

Gelijktijdige toediening van pregabaline en de orale contraceptiva norethisteron en/of ethinyloestradiol heeft geen invloed op de 'steady-state' farmacokinetiek van beide bestanddelen.

#### Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. In gecontroleerde klinische studies resulteerden herhaalde orale doses van pregabaline gelijktijdig toegediend met oxycodone, lorazepam of ethanol niet in klinisch relevante effecten op de ademhaling. Tijdens post-marketing ervaring zijn er meldingen geweest van ademhalingsfalen en coma bij patiënten die pregabaline gebruikten en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodone.

#### Interacties en ouderen

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Omdat het potentiële risico voor de mens niet bekend is, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pregabaline bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Pregabaline Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk

(wanneer het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

#### Borstvoeding

Pregabaline wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Niet bekend is welk effect pregabaline op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pregabaline moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pregabaline op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

In een klinisch onderzoek om het effect van pregabaline op de spermamotiliteit te evalueren, werden gezonde mannelijke proefpersonen aan een dosis van 600 mg/dag blootgesteld. Na 3 maanden behandeling waren er geen effecten op de spermamotiliteit.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten heeft nadelige effecten op de reproductie aangetoond. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke ratten hebben nadelige effecten op de reproductie en ontwikkeling aangetoond. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pregabaline Sandoz kan een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Pregabaline Sandoz kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden auto te rijden, complexe machines te bedienen of risicovolle activiteiten uit te oefenen, totdat bekend is of het geneesmiddel de bekwaamheid om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

In het klinisch onderzoeksprogramma van pregabaline waren meer dan 8.900 aan pregabaline blootgestelde patiënten geïnccludeerd, waarvan meer dan 5.600 patiënten in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De vaakst gemelde bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid. De bijwerkingen waren meestal mild tot matig in intensiteit. In alle gecontroleerde studies was de discontinueringgraad door bijwerkingen 12% bij patiënten die pregabaline kregen en 5% bij patiënten die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in stopzetting van de pregabalinebehandeling waren duizeligheid en slaperigheid.

In tabel 2 staan alle bijwerkingen die optraden met een incidentie groter dan die van placebo en bij meer dan één patiënt, onderverdeeld per klasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De opgesomde bijwerkingen kunnen ook verband houden met het onderliggende ziektebeeld en / of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tijdens de behandeling van centrale neuropathische pijn veroorzaakt door letsel van het ruggenmerg was de incidentie van bijwerkingen in het algemeen, CZS-gerelateerde bijwerkingen en in het bijzonder slaperigheid verhoogd (zie rubriek 4.4).

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



**Tabel 2. Bijwerkingen van pregabaline**

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
<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	anorexia, hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido
Soms	hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, teneergeslagenheid, verhoogde stemming, <i>agressie</i> , stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, toegenomen libido, anorgasmie, apathie
Zelden	disinhibitie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn
Vaak	ataxie, abnormale coördinatie, tremor, dysartrie, amnesie, geheugenstoornis, concentratiestoornis, paresthesie, hypoesthesie, sedatie, evenwichtsstoornis, lethargie
Soms	syncope, stupor, myoclonus, <i>verlies van bewustzijn</i> , psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, posturale duizeligheid, intentie-tremor, nystagmus, cognitieve functiestoornis, <i>geestelijke stoornis</i> , spraakstoornis, hyporeflexie, hyperesthesie, brandend gevoel, ageusie, <i>malaise</i>
Zelden	toevallen, parosmie, hypokinesie, dysgrafie
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak	wazig zien, diplopie
Soms	perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, fotopsie, droge ogen, verhoogde traanvorming, oogirritatie
Zelden	<i>verlies van het gezichtsvermogen</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	

<b>Systeem/Orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</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	dyspnoe, epistaxis, hoesten, verstopte neus, rhinitis, snurken, droge neus
Zelden	<i>longoedeem</i> , toegeknepen keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	braken, <i>misselijkheid</i> constipatie, <i>diarree</i> , flatulentie, abdominale distensie, droge mond
Soms	astro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypoesthesie
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	papuleuse huiduitslag, urticaria, hyperhidrose, <i>jeuk</i>
Zelden	<i>syndroom van Stevens-Johnson</i> , angstzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme
Soms	zwellen van gewrichten, myalgie, spiercontracties, nekpijn, spierstijfheid
Zelden	rabdomyolyse
<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

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Zelden	amenorroe, galactorroe, groter worden van de borsten, <i>gynaecomastie</i>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid
Soms	gegeneraliseerd oedeem, <i>gezichtsoedeem</i> , beklemd gevoel op de borst, pijn, koorts, dorst, koude rillingen, asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	verhoogd creatinine fosfokinase 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 alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT).

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met pregabaline zijn abstinentieverschijnselen waargenomen bij sommige patiënten. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, convulsies, zenuwachtigheid, depressie, pijn, hyperhidrose en duizeligheid, wat mogelijk doet denken aan fysieke afhankelijkheid. 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.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van pregabaline in drie onderzoeken met kinderen bij patiënten met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen (onderzoek van 12 weken naar werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met partieel beginnende aanvallen, n=295; onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid, n=65; en 1 jarig open-label vervolgonderzoek naar veiligheid, n=54) 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 pregabaline behandeling waren slaperigheid, pyrexie, bovensteluchtweginfectie, toegenomen eetlust, gewichtstoename en nasofaryngitis (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De meest gemelde bijwerkingen die tijdens postmarketing ervaring zijn geobserveerd bij inname van een overdosis pregabaline waren slaperigheid, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen werden ook gemeld.

Er zijn zeldzame gevallen van coma gemeld.

De behandeling van een overdosis met pregabaline dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen en kan indien nodig hemodialyse bevatten (zie rubriek 4.2, tabel 1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX16.

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

#### Werkingsmechanisme

Pregabaline bindt zich aan een auxiliaire subeenheid ( $\alpha\delta$ -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.

Pregabaline is onderzocht in 10 gecontroleerde klinische onderzoeken die tot 13 weken duurden met een tweemaaldaagse dosering (BID) en in studies die tot 8 weken duurden met een driemaaldaagse dosering (TID). Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

In klinische studies naar zowel perifere als centrale neuropathische pijn die tot 12 weken duurden, werd een pijnreductie waargenomen in week 1 en deze bleef behouden gedurende de volledige behandelingsperiode.

In gecontroleerde klinische studies naar perifere neuropathische pijn ervaaarde 35% van de met pregabaline behandelde patiënten en 18% van de patiënten op placebo een verbetering van 50% in de pijnscore. Voor patiënten die geen slaperigheid ervaaarden, werd een dergelijke verbetering waargenomen bij 33% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 18% van de patiënten op placebo. Voor de patiënten die slaperigheid ervaaarden, reageerde 48% op pregabaline en 16% op placebo.

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

##### *Epilepsie*

##### *Aanvullende behandeling*

Pregabaline is onderzocht in 3 gecontroleerde onderzoeken van 12 weken, zowel BID als TID toegediend. Over het algemeen waren de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen voor de BID en TID doseringsschema's gelijk.

Een vermindering in aanvalsfrequentie werd waargenomen in week 1.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor epilepsie bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en adolescenten zijn niet vastgesteld. De bijwerkingen in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid met patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar (n = 65) met partieel beginnende aanvallen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. De resultaten van een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 295 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar, dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen te beoordelen, en een 1-

jarig open-label veiligheidsonderzoek met 54 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 toegewezen aan pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag), pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) of placebo. Het percentage van patiënten met een reductie van minstens 50% van partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de baseline bedroeg 40,6% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% bij de patiënten die behandeld werden met pregabaline 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  versus placebo) en 22,6% bij deze die behandeld werden met placebo

#### Monotherapie (recentelijk gediagnosticeerde patiënten)

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

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Pregabaline is onderzocht in 6 gecontroleerde onderzoeken van 4 tot 6 weken, in een studie met ouderen van 8 weken en in een langetermijn terugval preventiestudie met een dubbelblinde terugval preventie fase van 6 maanden.

Een verlichting van de symptomen van GAD, zoals weergegeven door de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), werd waargenomen in week 1.

In gecontroleerde klinische onderzoeken (van 4 tot 8 weken), vertoonden 52% van de met pregabaline behandelde patiënten en 38% van de patiënten op placebo een verbetering van minstens 50% in de HAM-A totale score van baseline tot eindpunt.

In gecontroleerde studies werd bij een groter gedeelte van de patiënten die met pregabaline werden behandeld in vergelijking met de patiënten die placebo kregen wazig zicht gemeld, dat in een meerderheid van de gevallen bij het voortzetten van de dosering vanzelf verdween. Oogheelkundige testen (inclusief gezichtsscherptetesten, uitgebreide gezichtsveldstesten en uitgebreid fundoscopisch onderzoek) zijn uitgevoerd bij meer dan 3.600 patiënten binnen gecontroleerde klinische studies. Van deze patiënten was de gezichtsscherpte gereduceerd bij 6,5% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 4,8% van de met placebo behandelde patiënten. Veranderingen van het gezichtsveld werden waargenomen bij 12,4% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 11,7% van de met placebo behandelde patiënten. Fundoscopische veranderingen werden geobserveerd bij 1,7% van de met pregabaline behandelde patiënten en bij 2,1% van de met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

### Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasmaconcentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op  $\geq 90\%$  en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur. De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de  $C_{max}$  daalt met ongeveer 25-30% en de  $t_{max}$  met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. De toediening van pregabaline met voedsel heeft evenwel geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van pregabaline.

### Distributie

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

#### Biotransformatie

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. Na een dosis van radioactief gemerkt pregabaline wordt ongeveer 98% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine als onveranderd pregabaline. Het N-gemethyleerde derivaat van pregabaline, de belangrijkste metaboliet van pregabaline die in de urine wordt teruggevonden, was verantwoordelijk voor 0,9% van de dosis. In preklinische studies waren er geen aanwijzingen voor racemisatie van het S-enantiomeer van pregabaline tot het R-enantiomeer.

#### Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring (zie rubriek 5.2 Nierfunctiestoornis).

Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van pregabaline is lineair over het aanbevolen dagelijkse doseringsinterval. De inter-individuele farmacokinetische variabiliteit voor pregabaline is laag (< 20%). De farmacokinetiek na herhaalde toediening is voorspelbaar op basis van de gegevens na éénmalige toediening. Daarom is het niet noodzakelijk om routinematig de plasmaconcentraties van pregabaline te monitoren.

#### Geslacht

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

#### Nierfunctiestoornis

De klaring van pregabaline is recht evenredig met de creatinineklaring. Daarnaast wordt pregabaline doeltreffend verwijderd uit het plasma door haemodialyse (na een 4 uur durende haemodialyse zijn de plasmapregabalineconcentraties tot ongeveer 50% gereduceerd). Omdat renale eliminatie de voornaamste eliminatieweg is, is dosisreductie en een extra toediening na afloop van de haemodialyse bij patiënten met nierfunctiestoornissen noodzakelijk (zie rubriek 4.2, tabel 1).

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien pregabaline geen significante metabolisatie ondergaat en voornamelijk wordt uitgescheiden als onveranderde stof in de urine, wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie een significante verandering van de pregabaline plasmaconcentraties teweeg zou brengen.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van pregabaline zijn in een onderzoek naar farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld bij pediatrie patiënten met epilepsie (leeftijdsgroepen: 1 tot 23 maanden, 2 tot 6 jaar, 7 tot 11 jaar en 12 tot 16 jaar) bij een dosis van 2,5, 5, 10 en 15 mg/kg/dag.

Na orale toediening van pregabaline aan pediatrie patiënten in nuchtere toestand was over het algemeen de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie voor de hele leeftijdsgroep vergelijkbaar. De piekplasmaconcentratie deed zich voor 0,5 tot 2 uur na toediening van de dosis.

$C_{max}$  en AUC voor pregabaline namen binnen elke leeftijdsgroep lineair toe met de dosis. AUC was 30% lager bij pediatrie 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  $\geq 30$  kg

wogen.

De terminale halfwaardetijd van pregabaline bedroeg gemiddeld circa 3 tot 4 uur bij pediatrie patiënten tot 6 jaar, en 4 tot 6 uur bij pediatrie patiënten van 7 jaar en ouder.

Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat de creatinineklaring een significante covariabele was voor de orale klaring van pregabaline en dat lichaamsgewicht een significante covariabele was voor het kennelijke orale distributievolume van pregabaline. Deze verbanden waren bij pediatrie en volwassen patiënten vergelijkbaar.

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

#### Oudere patiënten

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

#### Moeders die borstvoeding geven

De farmacokinetiek van 150 mg pregabaline, toegediend elke 12 uur (dagelijkse dosis 300 mg) werd beoordeeld bij 10 vrouwen die borstvoeding gaven, minimaal 12 weken post partum. Het geven van borstvoeding had weinig tot geen invloed op de farmacokinetiek van pregabaline. Pregabaline werd uitgescheiden in de moedermelk, waarbij de gemiddelde steady-state concentraties circa 76% bedroegen van die in maternaal plasma. De geschatte zuigelingendosis uit moedermelk (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) bij vrouwen die 300 mg/dag of de maximale dosis van 600 mg/dag krijgen, zou respectievelijk 0,31 of 0,62 mg/kg/dag zijn. Deze geschatte doses bedragen circa 7% van de totale dagelijkse maternale dosis op mg/kg-basis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In gebruikelijke farmacologische veiligheidsstudies bij dieren werd pregabaline goed verdragen bij klinisch relevante doseringen. In herhaalde dosis toxiciteitsstudies bij ratten en apen werden effecten op het CZS waargenomen waaronder hypoactiviteit, hyperactiviteit en ataxie. Een verhoogde incidentie van retinale atrofie, frequent waargenomen bij oude albinoratten, werd gezien na langdurige blootstelling aan pregabaline van  $\geq 5$  maal de gemiddelde humane blootstelling bij toediening van de maximaal aanbevolen klinische dosering.

Pregabaline was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen. Foetale toxiciteit bij ratten en konijnen trad slechts op bij blootstellingen die ruim boven de humane blootstelling lagen. In prenatale/postnatale toxiciteitsstudies induceerde pregabaline ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen van ratten blootgesteld aan  $> 2$  maal de maximale aanbevolen blootstelling bij de mens.

Bijwerkingen op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werden alleen opgemerkt bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden. De bijwerkingen op de mannelijke voortplantingsorganen en de spermparameters waren reversibel en traden alleen op bij blootstellingen die ruimschoots de therapeutische blootstelling overschreden of waren geassocieerd met spontane degeneratieve processen van de mannelijke voortplantingsorganen bij de rat. Om deze reden werden deze bijwerkingen als weinig of niet klinisch relevant beschouwd.

Pregabaline is niet genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks van *in vitro* en *in vivo* testen.

Bij ratten en muizen werden twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pregabaline uitgevoerd. Bij ratten werden geen tumoren waargenomen bij blootstellingen tot 24 maal de gemiddelde humane blootstelling bij de maximale aanbevolen klinische dosis van 600 mg/dag. Bij muizen werd geen toegenomen incidentie van tumoren gevonden bij blootstellingen gelijk aan de humane blootstelling,

maar een toegenomen incidentie van hemangiosaroom werd waargenomen bij hogere blootstellingen. Bij het niet-genotoxische mechanisme van pregabaline-geïnduceerde tumorfvorming bij muizen zijn veranderingen in de bloedplaatjes en een geassocieerde proliferatie van endotheelcellen betrokken. Gebaseerd op korte- en beperkte langetermijn klinische gegevens waren deze veranderingen in de bloedplaatjes niet aanwezig bij ratten of mensen. Er zijn geen aanwijzingen die een geassocieerd risico voor de mens suggereren.

Bij juveniele ratten verschilde de toxiciteit kwalitatief niet van deze waargenomen bij volwassen ratten. Juveniele ratten zijn echter gevoeliger. Bij therapeutische blootstellingen waren er aanwijzingen voor centrale klinische verschijnselen van hyperactiviteit en tandenknarsen en enkele groeiveranderingen (voorbijgaande onderdrukking van de gewichtstoename). Effecten op de oestrische cyclus werden waargenomen bij het 5-voudige van de humane therapeutische blootstelling. Een afgenomen akoestische schrikreactie werd geobserveerd bij juveniele ratten 1 tot 2 weken na blootstelling van > 2 maal de humane therapeutische blootstelling. Negen weken na blootstelling was dit effect niet meer te observeren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Voorverstijfseld maïszetmeel  
Maïszetmeel  
Talk

#### Capsulewand

Gelatine  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.  
Na eerste opening van de capsulecontainer: 6 maanden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.  
HDPE capsulecontainer met PP schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) of 120 (2 x 60) harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis): 56 x 1, 84 x 1 (2 x 42), 100 x 1 (2 x 50) of 210 x 1 (3 x 70) harde capsule.  
Capsulecontainerverpakkingen: 100, 200 of 250 harde capsules.



Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/069-083

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 25 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 25 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
70 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
120 harde capsules  
56 x 1 harde capsule  
84 x 1 harde capsule  
100 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/001-010

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 25 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR CONTAINER EN ETIKET VOOR CONTAINER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 25 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 25 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

200 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/084

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omdoos: Pregabaline Sandoz 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 50 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 50 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
21 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
84 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/011-017

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 50 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR CONTAINER EN ETIKET VOOR CONTAINER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 50 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 50 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

200 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/085

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omdoos: Pregabaline Sandoz 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR CONTAINER EN ETIKET VOOR CONTAINER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules  
200 harde capsules  
250 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE**



**AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/031-033

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omdoos: Pregabaline Sandoz 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
21 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
70 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
120 harde capsules  
14 x 1 harde capsule  
56 x 1 harde capsule  
84 x 1 harde capsule  
100 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/018-029

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE VERPAKKINGSETIKET OP MULTIPACKS VERPAKT IN FOLIE  
(INCLUSIEF DE BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 210 x 1 (3 verpakkingen van 70 x 1) harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/030

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**MULTIPACKS ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 75 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

70 x 1 harde capsule. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE**

**HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/030

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 100 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 100 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
21 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
84 x 1 harde capsule  
100 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/034-041

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 100 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR CONTAINER EN ETIKET VOOR CONTAINER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules  
200 harde capsules  
250 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE**

**AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/054-056

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omdoos: Pregabaline Sandoz 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
21 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
70 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
120 harde capsules  
56 x 1 harde capsule  
84 x 1 harde capsule  
100 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/042-052

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE VERPAKKINGSETIKET OP MULTIPACKS VERPAKT IN FOLIE  
(INCLUSIEF DE BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 210 x 1 (3 verpakkingen van 70 x 1) harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/053

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**MULTIPACKS ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

70 x 1 harde capsule. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE**

**HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/053

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 200 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 200 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

21 harde capsules  
28 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
84 x 1 harde capsule  
100 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/057-062

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 200 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 225 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 225 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
56 harde capsules  
70 harde capsules  
84 harde capsules  
100 harde capsules  
120 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**



**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/063-068

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 225 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 225 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR CONTAINER EN ETIKET VOOR CONTAINER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules  
200 harde capsules  
250 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE**

**AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/081-083

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omdoos: Pregabaline Sandoz 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
21 harde capsules  
28 harde capsules  
56 harde capsules  
70 harde capsules  
56 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/069-073  
EU/1/15/1011/077

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE VERPAKKINGSETIKET OP MULTIPACKS VERPAKT IN FOLIE  
(INCLUSIEF DE BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 84 (2 verpakkingen van 42) harde capsules.  
Multipack: 100 (2 verpakkingen van 50) harde capsules.  
Multipack: 120 (2 verpakkingen van 60) harde capsules.  
Multipack: 84 x 1 (2 verpakkingen van 42 x 1) harde capsule.  
Multipack: 100 x 1 (2 verpakkingen van 50 x 1) harde capsule.  
Multipack: 210 x 1 (3 verpakkingen van 70 x 1) harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**MULTIPACKS ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules  
Pregabaline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 300 mg pregabaline

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

42 harde capsules. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
50 harde capsules. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
60 harde capsules. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
42 x 1 harde capsule. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
50 x 1 harde capsule. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
70 x 1 harde capsule. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Oostenrijk

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

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pregabaline Sandoz 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. *[Alleen voor de omdoos]*

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

*[Alleen voor de omdoos]*

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules  
pregabaline

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Pregabaline Sandoz 25 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 50 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 75 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 100 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 150 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 200 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 225 mg harde capsules**  
**Pregabaline Sandoz 300 mg harde capsules**  
pregabaline

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pregabaline Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Pregabaline Sandoz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Pregabaline Sandoz behoort tot de groep van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van epilepsie, neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis (GAD) bij volwassenen.

**Perifere en centrale neuropathische pijn:** Pregabaline Sandoz wordt gebruikt bij de behandeling van langdurige pijnen die veroorzaakt worden door beschadigingen van de zenuwen. Diverse ziekten zoals diabetes of gordelroos (zona) kunnen perifere neuropathische pijn veroorzaken. Pijnwaarnemingen kunnen worden beschreven als heet, brandend, kloppend, schietend, stekend, scherp, kramp, pijnlijk, tintelend, gevoelloos, slapend. Perifere en centrale neuropathische pijn kan ook gepaard gaan met stemmingswisselingen, slaapstoornissen, vermoeidheid en kan invloed hebben op het lichamelijke en sociale functioneren en de totale kwaliteit van leven.

**Epilepsie:** Pregabaline Sandoz wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie bij volwassenen (partiële aanvallen met of zonder secondaire gegeneraliseerde aanvallen). Uw arts zal u Pregabaline Sandoz voorschrijven ter ondersteuning van de behandeling van uw epilepsie, indien uw huidige geneesmiddelen uw toestand niet onder controle houden. U moet Pregabaline Sandoz bovenop uw huidige behandeling innemen. Pregabaline Sandoz is niet bestemd om alleen te worden gebruikt, maar moet altijd worden gebruikt in combinatie met andere anti-epileptica (geneesmiddelen gebruikt bij epilepsie).

**Gegeneraliseerde angststoornis:** Pregabaline Sandoz wordt gebruikt bij de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAD). De symptomen van GAD zijn langdurige en overmatige angst en bezorgdheid die moeilijk controleerbaar zijn. GAD kan ook rusteloosheid of een gevoel van spanning of irritatie veroorzaken, of kan ervoor zorgen dat je je snel vermoeid voelt, je moeilijk kunt concentreren, je niets meer kunt herinneren of lichtgeraakt bent, of kan spierspanning of

slaapstoornissen veroorzaken. Dit heeft niets te maken met de stress en de spanning in het dagelijkse leven.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Bij een aantal patiënten die pregabaline gebruiken, zijn symptomen gemeld die wijzen op een allergische reactie. Deze symptomen omvatten zwelling van het gezicht, lippen, tong en keel maar ook verspreide huiduitslag. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts indien één van deze reacties bij u optreedt.
- Bij het gebruik van pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, waardoor het optreden van ongelukken (vallen) bij oudere patiënten kan toenemen. Wees daarom voorzichtig totdat u gewend bent aan het effect dat dit geneesmiddel zou kunnen hebben.
- Pregabaline Sandoz kan wazig zicht of verlies van het gezichtsvermogen of andere veranderingen van het gezichtsveld veroorzaken, waarvan de meeste tijdelijk zijn. U moet het onmiddellijk aan uw arts vertellen indien u veranderingen van uw gezichtsvermogen opmerkt.
- Bij bepaalde diabetespatiënten die in gewicht toenemen tijdens de behandeling met pregabaline kan een aanpassing van hun diabetesmedicatie noodzakelijk zijn.
- Bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid kunnen vaker voorkomen, omdat patiënten met ruggenmergletsel andere geneesmiddelen kunnen gebruiken om bijvoorbeeld pijn of spasticiteit te behandelen. Deze geneesmiddelen hebben dezelfde bijwerkingen als pregabaline en de ernst van deze bijwerkingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik.
- Er zijn bij sommige patiënten tijdens het gebruik van Pregabaline Sandoz meldingen geweest van hartfalen; meestal waren dit oudere patiënten met hart- en vaataandoeningen. **Voordat u begint met het innemen van dit geneesmiddel moet u het uw arts vertellen als u in het verleden last heeft gehad van een hartaandoening.**
- Er zijn bij sommige patiënten tijdens het gebruik van pregabaline meldingen geweest van nierfalen. Als u tijdens het gebruik van Pregabaline Sandoz merkt dat u minder plast, moet u het aan uw arts vertellen aangezien dit kan verbeteren door met het geneesmiddel te stoppen.
- Een klein aantal mensen dat behandeld werd met anti-epileptica zoals pregabaline, heeft ook gedachten gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan direct contact op met uw arts.
- Wanneer Pregabaline Sandoz wordt ingenomen met andere geneesmiddelen die constipatie kunnen veroorzaken (zoals sommige typen pijnstillers), is het mogelijk dat maagdarmproblemen optreden (bijv. constipatie, geblokkeerde of verlamde darm). Vertel het uw arts als u constipatie heeft, vooral als u gevoelig voor dit probleem bent.
- Als u in het verleden alcoholist was, misbruik van geneesmiddelen maakte of ervan afhankelijk was, vertel het dan aan uw arts voordat u begint met het gebruik van dit geneesmiddel. Neem niet meer van het geneesmiddel dan aan u is voorgeschreven.
- Er zijn gevallen van toevallen/stuipen (convulsies) gemeld tijdens het gebruik van pregabaline

of kort na het stoppen met pregabaline. Neem direct contact op met uw arts indien er bij u een convulsie optreedt.

- Er zijn gevallen van verminderde hersenfunctie (encefalopathie) gemeld bij een aantal patiënten die pregabaline gebruikten. Deze patiënten hadden ook andere aandoeningen. Vertel het uw arts indien u in het verleden last heeft gehad van ernstige aandoeningen, zoals bijvoorbeeld lever- of nierziekten.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren (tot de leeftijd van 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Pregabaline mag daarom niet worden toegepast bij deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Pregabaline Sandoz nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Pregabaline Sandoz en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen elkaar beïnvloeden (interactie). Bij inname met bepaalde andere geneesmiddelen kan Pregabaline Sandoz bepaalde bijwerkingen van deze geneesmiddelen versterken, zoals ademhalingsstilstand en coma. Duizeligheid, slaperigheid en concentratievermindering kunnen verergeren als Pregabaline Sandoz samen met geneesmiddelen wordt toegediend die:

- oxycodon (gebruikt als pijnstillert)
- lorazepam (gebruikt bij de behandeling van angst) of
- alcohol bevatten.

Pregabaline Sandoz kan gelijktijdig met orale contraceptiva worden gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Pregabaline Sandoz capsules mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het wordt aanbevolen geen alcohol te drinken tijdens het gebruik van Pregabaline Sandoz.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Pregabaline Sandoz mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij uw arts anders oordeelt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen doeltreffende anticonceptie te gebruiken. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het gebruik van Pregabaline Sandoz kan leiden tot duizeligheid, slaperigheid en verminderde concentratie. U mag geen voertuigen besturen, machines bedienen of andere risicovolle activiteiten uitvoeren, totdat duidelijk is of dit geneesmiddel uw vermogen om bovengenoemde taken uit te voeren, al dan niet beïnvloedt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal bepalen welke dosis voor u geschikt is.

Pregabaline Sandoz is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik.

**Perifere en centrale neuropathische pijn, epilepsie of gegeneraliseerde angststoornis:**

- Neem het aantal capsules dat door uw arts is voorgeschreven.
- De dosering is aangepast aan u en uw ziektebeeld en zal in het algemeen liggen tussen 150 en 600 mg per dag.

Uw arts zal u vertellen dat u ofwel tweemaal ofwel driemaal per dag Pregabaline Sandoz moet innemen. Voor tweemaal per dag neemt u Pregabaline Sandoz éénmaal 's ochtends en éénmaal 's avonds in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Voor driemaal per dag neemt u Pregabaline Sandoz éénmaal 's ochtends, éénmaal 's middags en éénmaal 's avonds in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Als u de indruk heeft dat de werking van Pregabaline Sandoz te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Als u een oudere patiënt bent (ouder dan 65 jaar), moet u Pregabaline Sandoz in de gebruikelijke dosering innemen, behalve als u problemen met uw nieren heeft.

Het is mogelijk dat uw arts u een ander doseringsschema en/of andere dosering voorschrijft als u nierproblemen heeft.

Neem de capsule in zijn geheel in met water.

Neem Pregabaline Sandoz in totdat uw arts u vertelt dat u kunt stoppen.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Neem contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde Eerste Hulp Dienst van een ziekenhuis. Neem uw doosje of fles met Pregabaline Sandoz capsules mee. U kunt zich slaperig, verward, verontrust of rusteloos voelen nadat u teveel Pregabaline Sandoz heeft ingenomen. Epileptische aanvallen zijn ook gemeld.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Het is belangrijk om uw Pregabaline Sandoz capsules elke dag regelmatig op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als u bent vergeten een dosis in te nemen, doe dit dan zo spoedig mogelijk als u eraan denkt, behalve als het tijd is voor uw volgende dosis. In dat geval neemt u gewoon de volgende dosis in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het innemen van Pregabaline Sandoz, tenzij uw arts u dit adviseert. Als uw behandeling wordt stopgezet, moet dit geleidelijk gebeuren over een periode van minstens 1 week.

U moet weten dat er bij u bepaalde bijwerkingen kunnen optreden na het stoppen met de lange- en kortetermijnbehandelingen met Pregabaline Sandoz. Deze bijwerkingen bestaan uit: slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, zich angstig voelen, diarree, griepachtige symptomen, toevallen/stuipen (convulsies), zenuwachtigheid, depressie, pijn, zweten en duizeligheid. Deze symptomen kunnen vaker voorkomen of ernstiger worden als u Pregabaline Sandoz voor een langere tijd heeft gebruikt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.



**Bijwerkingen die zeer vaak, bij meer dan 1 op de 10 personen, kunnen voorkomen:**

- duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn

**Bijwerkingen die vaak, bij maximaal 1 op de 10 personen, kunnen voorkomen:**

- verhoogde eetlust
- gevoel van verrukking, verwarring, stuurlaosheid (desoriëntatie), verminderde seksuele interesse, geïrriteerdheid
- aandachtsstoornissen, onhandigheid, geheugenstoornis, geheugenverlies, ongecontroleerde trillingen of bevingen, spraakstoornissen, tintelend gevoel, gevoelloosheid, sufheid/ slaperigheid (sedatie), slaapzucht (lethargie), slapeloosheid, vermoeidheid, u voelt zich abnormaal
- wazig zien, dubbel zien
- draaierigheid, problemen met evenwicht, vallen
- droge mond, obstipatie, braken, winderigheid, diarree, misselijkheid, opgeblazen buik
- erectieproblemen
- zwelling van het lichaam inclusief de ledematen
- een dronken gevoel hebben, abnormale manier van lopen
- gewichtstoename
- spierkramp, pijn in de gewrichten, rugpijn, pijn in de ledematen (armen en/ of benen)
- zere keel

**Bijwerkingen die soms, bij maximaal 1 op de 100 personen, kunnen voorkomen:**

- verlies van eetlust, gewichtsverlies, bloedsuikerverlaging, bloedsuikerverhoging
- veranderd zelfbesef, rusteloosheid, depressie, agitatie, stemmingsveranderingen, moeilijk op woorden kunnen komen, hallucinaties, abnormale dromen, paniekaanval, onverschilligheid, agressie, overdreven opgewektheid, geestelijke achteruitgang, problemen met nadenken, toegenomen seksuele interesse, problemen met het seksueel functioneren inclusief het moeilijk bereiken van een seksuele climax, vertraagde zaadlozing (ejaculatie)
- veranderingen in het gezichtsvermogen, ongewone oogbewegingen, veranderingen in het gezichtsvermogen waaronder tunnelvisie (beperkt gezichtsveld), lichtflitsen, spastische bewegingen, afgenomen reflexen, hyperactiviteit, duizelig worden bij opstaan, gevoelige huid, smaakverlies, brandend gevoel, trillingen bij bewegen, afgenomen bewustzijn, verlies van bewustzijn, flauwvallen, toegenomen gevoeligheid voor geluid, zich niet lekker voelen
- droge ogen, gezwollen ogen, oogpijn, zwakke ogen, waterige ogen, geïrriteerde ogen
- hartritme stoornissen, versnelde hartslag, lage bloeddruk, hoge bloeddruk, veranderingen in de hartslag, verminderde werking van het hart
- blozen, opvliegers
- ademhalingsmoeilijkheden, droge neus, verstopte neus
- toegenomen speekselproductie, brandend maagzuur, gevoelloos rond de mond
- transpireren, huiduitslag, koude rillingen, koorts
- spiertrekkingen, gewrichtszwellingen, spierstijfheid, pijn inclusief spierpijn, pijn in de nek
- pijn in de borst
- moeilijk of pijnlijk urineren, incontinentie
- zwakte, dorst, beklemd gevoel op de borst
- veranderingen in bloed- en levertestresultaten (verhoging van creatininesfosfokinase, alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase in het bloed, verlaging van het aantal bloedplaatjes in het bloed, tekort aan witte bloedlichaampjes dat zich uit in verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie), meer creatinine in het bloed, minder kalium in het bloed)
- overgevoeligheid, opgezwollen gezicht, jeuk, huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (netelroos), loopneus, bloedneus, hoesten, snurken
- pijnlijke menstruaties
- koude handen en voeten

**Bijwerkingen die zelden, bij maximaal 1 op de 1.000 personen, kunnen voorkomen:**

- abnormaal reukvermogen, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, verandering

- in beleving van diepte, schitteringen, verlies van gezichtsvermogen
- verwijden van de pupillen, scheel kijken
- koud zweet, benauwd gevoel in de keel, opgezwollen tong
- ontsteking van de alveesklier
- problemen met slikken
- langzame of afgenomen beweging van het lichaam
- problemen met schrijven
- vochtophoping in de (onder)buik
- vochtophoping in de longen
- toevallen/ stuipen (convulsies)
- veranderingen in het ECG (elektrocardiogram) die overeenkomen met verstoringen van de hartslag
- spierbeschadiging
- spontane afscheiding uit de borsten, abnormale borstgroei, borstvorming bij mannen
- verstoord menstruatiepatroon (onregelmatige menstruaties)
- verminderde werking van uw nieren (nierfalen), verminderde uitscheiding van urine, niet kunnen plassen (urineretentie)
- afname van het aantal witte bloedcellen
- ongepast gedrag
- allergische reacties (waaronder mogelijk: moeite om adem te halen; ontstoken ogen (keratitis) en een heftige reactie van de huid met als kenmerken: huiduitslag, blaren, loslaten van de huid en pijn)
- geelzucht (geelkleuren van huid en ogen).

**Bijwerkingen die zeer zelden, bij maximaal 1 op de 10.000 personen, kunnen voorkomen**

- leverfalen
- hepatitis (leverontsteking).

**U moet onmiddellijk medisch advies inwinnen als u merkt dat uw tong of gezicht begint op te zwellen of als uw huid rood wordt en er blaarvorming of vervelling begint op te treden.**

Bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid kunnen vaker voorkomen, omdat patiënten met ruggenmergletsel andere geneesmiddelen kunnen gebruiken om bijvoorbeeld pijn of spasticiteit te behandelen. Deze geneesmiddelen hebben dezelfde bijwerkingen als pregabaline en de ernst van deze bijwerkingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking, capsulecontainer of doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**HDPE flessen:** Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pregabaline. Elke harde capsule bevat 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg of 300 mg pregabaline.
- De andere stoffen in dit middel zijn: voorverstijfseld maïszetmeel, maïszetmeel, talk, gelatine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) (alle sterktes behalve 150 mg), rood ijzeroxide (E172) (alle sterktes behalve 50 mg en 150 mg), zwart ijzeroxide (E172) (alleen 25 mg en 300 mg).

### Hoe ziet Pregabaline Sandoz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

25 mg capsules	Lichtgeelbruine, ondoorzichtige dop en romp, capsulemaat 4 (14,3 mm x 5,3 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
50 mg capsules	Lichtgele, ondoorzichtige dop en romp, capsulemaat 3 (15,9 mm x 5,8 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
75 mg capsules	Rode, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, capsulemaat 4 (14,3 mm x 5,3 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
100 mg capsules	Rode, ondoorzichtige dop en romp, capsulemaat 3 (15,9 mm x 5,8 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
150 mg capsules	Witte, ondoorzichtige dop en romp, capsulemaat 2 (18,0 mm x 6,4 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
200 mg capsules	Lichtoranje, ondoorzichtige dop en romp, capsulemaat 1 (19,4 mm x 6,9 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
225 mg capsules	Lichtoranje, ondoorzichtige dop en witte, ondoorzichtige romp, capsulemaat 1 (19,4 mm x 6,9 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.
300 mg capsules	Rode, ondoorzichtige dop en lichtgeelbruine, ondoorzichtige romp, capsulemaat 0 (21,7 mm x 7,6 mm), gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

Pregabaline Sandoz is beschikbaar in de volgende uitvoeringen:

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in een doosje.

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen (eenheidsdosis) in een doosje.

HDPE capsulecontainer (fles) met PP schroefdop in een doosje.

25 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.

Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 56 x 1, 84 x 1 of 100 x 1 harde capsule.

HDPE-flessen met 200 harde capsules.

50 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 21, 28, 56, 84 of 100 harde capsules.

Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 84 x 1 harde capsule.

HDPE-flessen met 200 harde capsules.

75 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 14, 56, 84, 100 of 210 (3 x 70) harde capsules.  
HDPE-flessen met 100, 200 of 250 harde capsules.

100 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 21, 28, 56, 84 of 100 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 84 of 100 harde capsules.

150 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 56, 84, 100 of 210 (3 x 70) harde capsules.  
HDPE-flessen met 100, 200 of 250 harde capsules.

200 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 21, 28, 84 of 100 harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 84 of 100 harde capsules.

225 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 56, 70, 84, 100 of 120 harde capsules.

300 mg capsules:

Blisterverpakkingen met 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) of 120 (2 x 60) harde capsules.  
Blisterverpakkingen (eenheidsdosis) met 56, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) of 210 (3 x 70) harde capsules.  
HDPE-flessen met 100, 200 of 250 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Oostenrijk

#### **Fabrikant**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@sandoz.com

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas  
Šeimyniškių 3A,  
LT 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 26 36 037  
Info.lithuania@sandoz.com

#### **България**

България  
ТП Сандоз  
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55  
сгр. 4, ет. 4  
1407 София  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle  
Tel: +420 225 775 111office.cz@sandoz.com

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt105  
EE-11312 Tallinn  
Tel.: +372 665 2400  
Info.ee@sandoz.com

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) S.A.C.I.  
Εθνική Οδός No 1 (12ο km)  
Μεταμόρφωση  
GR-144 51 Αθήνα  
Τηλ: +30 210 2811712

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/Serrano Galvache, N°56  
28033 MadridSpainTel: +34 900 456 856  
registros.spain@sandoz.com

**France**

Sandoz SAS  
49 avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10000 Zagreb  
Tel: + 385 1 2353111  
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
ADC Building, Triq L-Esportaturi  
Mriehel, BKR 3000  
Malta  
Tel: +356 2277 8000  
mgatt@medicallogisticsltd.com

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50C  
02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 209 70 00  
biuro.pl@sandoz.com

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Phone: +351 21 924 19 11

**România**

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Calea Floreasca nr. 169A,  
Cladirea A, etaj 1, sector 1,  
București

**Ireland**

Rowex Ltd.,  
Bantry, Co. Cork,  
Ireland.  
Tel: + 353 27 50077  
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.A  
Largo Umberto Boccioni 1  
I - 21040 Origgio/VA  
Tel: + 39 02 96541

**Κύπρος**

Panayiotis Hadjigeorgiou  
Γλντίτζ 31, 3042  
CY-000 00 Πόλη: Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
hapanicos@cytanet.com.cy

**Latvija**

Sandoz d. d Pārštāvniecība Latvijā  
K.Valdemāra iela 33-30  
Rīga, LV1010  
Tel: + 371 67892006

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: + 421 2 48 200 600  
info@sandoz.sk

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Frimley Business Park  
Camberley, GU16 7SR, UK  
Tel: + 44 1276 698020  
uk.regaffairs@sandoz.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).