

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brieka 75 mg kõvakapslid
Brieka 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 75 mg kõvakapsel sisaldab 75 mg pregabaliini.
Iga 150 mg kõvakapsel sisaldab 150 mg pregabaliini.

INN. *Pregabalinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

75 mg kapslid on valged ja oranžid, suurus 4 (14,5 mm), mille kapslikehal on musta tindiga märgistus "PGB75".

150 mg kapslid on valged, suurus 2 (18 mm), mille kapslikehal on musta tindiga märgistus "PGB150".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neuropaatiline valu

Perifeerse ja tsentraalse neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel.

Epilepsia

Täiendav ravi täiskasvanutel, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Generaliseerunud ärevushäire

Generaliseerunud ärevushäire ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annusevahemik on 150...600 mg ööpäevas, mis jagatakse kaheks või kolmeks annuseks.

Neuropaatiline valu

Pregabaliini ravi algannuseks võib olla 150 mg ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks. Lähtuvalt individuaalsest ravivastusest ja -taluvusest võib annust 3 kuni 7 päeva möödudes suurendada kuni 300 mg ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 7 päeva pärast kuni maksimaalse annuseni 600 mg ööpäevas.

Epilepsia

Pregabaliini ravi võib alustada annusega 150 mg ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks. Lähtuvalt individuaalsest ravivastusest ja -taluvusest võib annust ühe nädala pärast suurendada kuni 300 mg ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada veel ühe nädala pärast kuni maksimaalse annuseni 600 mg ööpäevas.

Generaliseerunud ärevushäire

Annuse suurus on 150...600 mg ööpäevas, manustatuna kahe või kolme eraldi annusena. Ravi vajadust tuleb regulaarselt hinnata.

Pregabaliini ravi võib alustada annusega 150 mg ööpäevas. Patsiendi individuaalse ravivastuse ja talutavuse alusel võib annust suurendada kuni 300 mg ööpäevas ühe nädala pärast. Veel ühe nädala pärast võib annust suurendada kuni 450 mg ööpäevas. Maksimaalse annuse 600 mg ööpäevas saab määrata veel ühe nädala möödudes.

Pregabaliini ravi katkestamine

Vastavalt kehtivale kliinilisele praktikale soovitatakse pregabaliini ravi katkestamisel seda teha järkjärgult, minimaalselt ühe nädala jooksul näidustusest sõltumata (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neerukahjustus

Pregabaliin elimineerub süsteemsest ringlusest peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Et pregabaliini kliirens on otseses seoses kreatiniinikliirensiga (vt lõik 5.2), tuleb neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vähendada annust lähtuvalt individuaalsest vajadusest vastavalt kreatiniinikliirensile (CL_{cr}), nagu on toodud tabelis 1, kasutades järgnevat valemit:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times [140 - \text{vanus (aastad)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{\text{seerumi kreatiniin } (\mu\text{mol/l})} (\times 0,85 \text{ naispatsientidel})$$

Pregabaliini saab plasmast efektiivselt eemaldada hemodialüüsi teel (50% ravimist 4 tunniga). Hemodialüüsi saavatel patsientidel tuleb pregabaliini ööpäevast annust korrigeerida lähtuvalt neerufunktsioonist. Ööpäevasele annusele lisaks tuleb manustada täiendav annus vahetult pärast iga 4-tunnist hemodialüüsi seansi (vt tabel 1).

Tabel 1. Pregabaliini annuse korrigeerimine lähtuvalt neerufunktsioonist

Kreatiniini kliirens (CL_{cr}) (ml/min)	Pregabaliini ööpäevane koguannus*		Annustamisskeem
	Algannus (mg/ööpäevas)	Maksimaalne annus (mg/ööpäevas)	
≥ 60	150	600	BID või TID
$\geq 30 \dots < 60$	75	300	BID või TID
$\geq 15 \dots < 30$	25...50	150	1 kord ööpäevas või BID
< 15	25	75	1 kord ööpäevas
Täiendav annus pärast hemodialüüsi (mg)			
	25	100	Ühekordne annus ⁺

TID = Annus jagatud kolmeks

BID = Annus jagatud kaheks

*Kogu ööpäevane annus (mg/ööpäevas) tuleb jagada vastavalt annustamisskeemile, et saada vajalik mg arv annuse kohta ööpäevas

⁺ Täiendav annus on ühekordne lisaannus

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Brieka ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat) ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Eakatel patsientidel võib neerufunktsiooni languse tõttu olla vajalik pregabaliini annust vähendada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Brieka't võib sisse võtta koos toiduga või ilma.

Brieka on ainult suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diabeediga patsiendid

Vastavalt kehtivale kliinilisele praktikale võib olla mõnedel diabeediga patsientidel, kes võtavad pregabaliini ravi ajal kehakaalus juurde, vajalik korrigeerida hüpoglükeemiliste ravimite annuseid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioödeemist. Angioödeemi sümptomite, näiteks näopiirkonna, suuümbruse või ülemiste hingamisteede turse tekkimise korral tuleb ravi pregabaliiniga kohe katkestada.

Rasked nahaga seotud kõrvaltoimed

Pregabaliini raviga seoses on harva teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal peab patsiente teavitama nahareaktsioonide tunnustest ja sümptomitest ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgima. Kui ilmuvad sellistele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab ravi pregabaliiniga otsekohe lõpetama ja kaaluma muud (asjakohast) ravi.

Pearinglus, unisus, teadvusekadu, segasus ja vaimsed häired

Pregabaliini ravi on seostatud peeringluse ja unisusega, mis võib suurendada juhuslike vigastuste (kukkumised) esinemissagedust eakatel. Ka turuletulekujärgselt on kirjeldatud teadvusekao, segasuse ja vaimsete häirete esinemist. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik, kuni nad harjuvad ravimi võimalike toimetega.

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati suuremal osal pregabaliiniga ravitud patsientidest ähmast nägemist, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Enamusel juhtudel möödus see ravi jätkamisel iseenesest. Kliinilistes uuringutes, milles kasutati oftalmoloogilisi uurimismeetodeid, täheldati pregabaliinirühmas nägemisteravuse vähenemist ja nägemisvälja muutusi sagedamini kui platseeborühmas, seevastu fundoskoopiliste muutuste esinemissagedus oli suurem platseeborühmas (vt lõik 5.1).

Turuletulekujärgselt on samuti teatatud nägemisega seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas nägemiskaotusest, nägemise hägustumisest ja muudest nägemisteravuse muutustest, millest paljud olid möödudvad. Pregabaliini ravi lõpetamisel võivad need nägemisega seotud sümptomid taandareneda või paraneda.

Neerupuudulikkus

On täheldatud neerupuudulikkuse juhtumeid ja pregabaliini kasutamise lõpetamine näitas mõnel juhul selle kõrvaltoime pöörduvat iseloomu.

Kaasuvate epilepsiavastaste ravimite võtmise lõpetamine

Puuduvad piisavad andmed samaaegselt kasutatavate epilepsiavastaste ravimite võtmise lõpetamise võimalikkuse kohta, seetõttu krampihoogude kupeerumisel ei jätkata pregabaliini monoterapiaga.

Ärajätunähtude sümptomid

Pärast pregabaliini lühi- ja pikaajalise ravi katkestamist on täheldatud ärajätunähtude esinemist mõningatel patsientidel. On täheldatud järgmisi sümptomeid: unetus, peavalu, iiveldus, ärevus, kõhulahtisus, gripisündroom, närvilisus, depressioon, valu, krambid, hüperhidroos ja pearinglus, mis viitavad füüsilisele sõltuvusele. Patsienti tuleb ravi alustamisel sellest teavitada.

Pregabaliini kasutamise ajal või kohe pregabaliini kasutamise lõpetamise järel võivad tekkida krambid, sealhulgas ka epileptilised ja generaliseerunud toonilis-kloonilised (*grand mal*) krambid.

Pikaajalise pregabaliini ravi katkestamisel viitavad andmed sellele, et ärajätunähtude esinemissagedus ja raskusaste võivad olla annusest sõltuvad.

Südame paispuudulikkus

Mõnedel pregabaliiniga ravitud patsientidest on turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud südame paispuudulikkuse tekkest. Sellised reaktsioonid tekivad enamasti eakatel kardiovaskulaarsete probleemidega patsientidel, kes saavad pregabaliini ravi neuropaatiliste näidustuste tõttu. Nendel patsientidel tuleb pregabaliini kasutamisel olla ettevaatlik. Pregabaliini ravi katkestamisel võib reaktsioon taanduda.

Seljaaju vigastusest põhjustatud tsentraalse neuropaatilise valu ravimine

Seljaaju vigastusest põhjustatud tsentraalse neuropaatilise valu ravimisel suurenes üldiste kõrvaltoimete, kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete ja eriti unisuse esinemissagedus. See võib olla põhjustatud täiendavast toimest, mis tekib sellise haigusseisundi puhul vajalike teiste ravimite (nt antispastilised ained) samaaegsel manustamisel. Seda tuleb arvestada pregabaliini määramisel selle haigusseisundi korral.

Hingamise pärssimine

Pregabaliini kasutamisega seoses on teatatud hingamise raskest pärssimisest. Selle raske kõrvaltoime esinemise risk võib olla suurem hingamisfunktsiooni häirega, respiratoorse või neuroloogilise haigusega, neerukahjustusega, samaaegselt kesknärvisüsteemi (KNS) depressiooni põhjustavaid aineid kasutavatel ja eakatel patsientidel. Nendel patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas samuti suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise riski vähest suurenemist. Sellise riski tekkemehhanism ei ole teada ning olemasolevate andmete põhjal ei saa välistada suurenenud riski pregabaliini puhul.

Seega peab patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Seedetrakti alumise osa funktsiooni nõrgenemine

Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti alumise osa nõrgenenud funktsiooni juhtudest (nt soole obstruktsioon, paralüütiline iileus, kõhukinnisus), kui pregabaliini kasutati samaaegselt ravimitega, mis võivad tekitada kõhukinnisust, nagu opioididid. Kui pregabaliini kasutatakse samaaegselt opioididega, võib kaaluda kõhukinnisust vältivate meetmete kasutamist (eriti naispatsientidel ja eakatel).

Samaaegne kasutamine koos opioididega

Pregabaliini määramisel samaaegselt opioididega tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb kesknärvisüsteemi depressiooni risk (vt lõik 4.5). Opioidide kasutajatega tehtud juhtkontrolluuringus oli opioididega seotud surma risk suurem neil patsientidel, kes võtsid pregabaliini samaaegselt koos opioididega, kui neil, kes kasutasid ainult opioide (kohandatud riskisuhe 1,68 [95% usaldusintervall; 1,19...2,36]). Seda suurenenud riski täheldati pregabaliini väikeste annustega (≤ 300 mg, kohandatud riskisuhe 1,52 [95% usaldusintervall, 1,04...2,22]) ja pregabaliini suurte annustega ilmnis riski suurenemise tendents (> 300 mg, kohandatud riskisuhe 2,51 [95% usaldusintervall, 1,24...5,06]).

Väärkasutus, kuritarvitamise võimalikkus või sõltuvus

On teatatud pregabaliini väärkasutuse, kuritarvitamise ja sõltuvuse juhtudest. Pregabaliini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on anamneesis ravimite kuritarvitamine ja patsienti tuleb jälgida pregabaliini väärkasutuse, kuritarvitamise või sõltuvuse sümptomite suhtes (teatatud on tolerantsuse tekkimisest, annuse eskaleerimisest, ravimi sõltuvuskäitumisest).

Entsefalopaatia

On teatatud entsefalopaatia juhtudest, eelkõige patsientidel, kellel on olnud tegemist entsefalopaatia teket soodustavate kaasuvate haigusseisunditega.

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Pregabaliini kasutamine raseduse esimesel trimestril võib lootel põhjustada raskeid sünnidefekte. Pregabaliini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui kasu emale ületab selgelt võimaliku riski lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pregabaliini farmakokineetilised koostoimed ei ole tõenäolised, kuna pregabaliin eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga, tema metabolism on inimesel peaaegu olematu ($< 2\%$ annusest leidub uriinis metaboliitidena), ta ei pärsi *in vitro* ravimite metabolismi ja ei seondu plasmavalkudega.

In vivo uuringud ja populatsioonifarmakokineetika analüüs

Eelnevaga kooskõlas ei täheldatud *in vivo* uuringutes kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid pregabaliini ja fenütoiini, karbamasepiini, valproehappe, lamotrigiini, gabapentiini, lorasepaami, oksükodooni või etanooli vahel. Populatsioonifarmakokineetika analüüs näitas, et suukaudsed diabeedivastased ravimid, diureetikumid, insuliin, fenobarbitaal, tiagabiin ja topiramaat ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju pregabaliini kliirensile.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid, noretisteroon ja/või etüüülöstradiool

Pregabaliini samaaegne manustamine koos suukaudsete rasestumisvastaste ravimite noretisterooni ja/või etüüülöstradiooliga ei mõjuta kummagi ravimi püsiva faasi farmakokineetikat.

Kesknärvisüsteemi mõjutavad ravimid

Pregabaliin võib tugevdada etanooli ja lorasepaami toimet. Turuletulekujärgselt on pregabaliini ja opioidide ja/või teiste kesknärvisüsteemi depressantide koosmanustamisel täheldatud hingamispuudulikkust, koomat ja surma. Pregabaliin näib toimivat aditiivselt oksükodooni poolt esilekutsutud kognitiivse ja motoorse funktsiooni paranemisele.

Koostoimed ja eakad

Eakatel vabatahtlikel ei ole tehtud spetsiifilisi farmakodünaamilisi koostoimeuuringuid. Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rottidel läbis pregabaliin platsentaarbarjääri (vt lõik 5.2). Pregabaliin võib läbida ka inimese platsentaarbarjääri.

Rasked kaasasündinud väärarendid

Põhjamaades tehtud vaatlusuuringu andmetel, mis hõlmas üle 2700 esimesel trimestril pregabaliinile eksponeeritud raseduse, oli pregabaliinile eksponeeritud lastel (elusalt või surnult sündinud) suurem raskete kaasasündinud väärarendite levimus, kui pregabaliinile eksponeerimata lastel (5,9% vs. 4,1%).

Raseduse esimesel trimestril pregabaliinile eksponeeritud lastel oli raskete kaasasündinud väärarendite tekkerisk veidi suurem, kui pregabaliinile eksponeerimata lastel (levimuse kohandatud suhe ja 95% usaldusvahemik 1,14 (0,96...1,35)) ning lamotrigiinile või duloksetiinile eksponeeritud lastel (vastavalt 1,29 (1,01...1,65) ja 1,39 (1,07...1,82)).

Konkreetsete väärarendite kohta tehtud analüüs näitas närvisüsteemi, silma väärarendite, näo-suulaelõhede, kuseteede ja genitaaltrakti väärarendite riski suurenemist, kuid väärarendite arv oli väike ja hinnangud seetõttu ebatäpsed.

Brieka't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud siis, kui see on selgelt vajalik (kui kasu emale ületab selgelt võimaliku riski lootele).

Imetamine

Pregabaliin eritub inimese rinnapiima (vt lõik 5.2). Pregabaliini toime vastsündinutele/imikutele on teadmata. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine pregabaliiniga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed pregabaliini toimete kohta naiste fertiilsusele.

Et hinnata pregabaliini mõju seemnerakkude liikuvusele, anti kliinilistes uuringutes tervetele meestele pregabaliini annuses 600 mg ööpäevas. Pärast 3-kuulist ravi ei täheldatud mõju seemnerakkude liikuvusele.

Fertiilsuse uuringud emastel rottidel on näidanud kahjulikke toimeid reproduktiivsusele. Fertiilsuse uuringud isastel rottidel on näidanud kahjulikke toimeid reproduktiivsusele ja arengule. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brieka mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Brieka võib põhjustada peeringlust ja unisust ning võib seega mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida sõidukeid, käsitseda keerulisi masinaid või tegeleda muude võimalikult ohtlike tegevustega, kuni on teada, kas ravim mõjutab nende võimet teha nimetatud toiminguid.

4.8 Kõrvaltoimed

Pregabaliini kliinilises programmis osales üle 8900 pregabaliini saanud patsiendi, kellest üle 5600 patsiendi osalesid topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid peeringlus ja unisus. Kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka tugevusega. Kõigis uuringutes oli kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus 12% pregabaliini saanud

patsientidel ning 5% platseebot saanud patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis tingisid pregabaliinirühmas ravi katkestamise, olid pearinglus ja unisus.

Alltoodud tabelis 2 on kõik kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini kui platseeborühmas ja rohkem kui ühel patsiendil, loetletud organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel (väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Loetletud kõrvaltoimed võivad ühtlasi olla seotud põhihaigusega ja/või samaaegselt kasutatavate ravimitega.

Seljaaju vigastusest põhjustatud tsentraalse neuropaatilise valu ravimisel suurenes üldiste kõrvaltoimete, kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete ja eriti unisuse esinemissagedus (vt lõik 4.4).

Muud reaktsioonid, millest teatati turuletulekujärgselt, on alltoodud nimekirjas kaldkirjas.

Tabel 2. Pregabaliini kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid Sage	Nasofarüngiit
Vere ja lümfisüsteemi häired Aeg-ajalt	Neutropeenia
Immuunsüsteemi häired Aeg-ajalt	<i>Ülitundlikkus</i>
Harv	<i>Angioödeem, allergilised reaktsioonid</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired Sage	Söögiisu suurenemine
Aeg-ajalt	Anoreksia, hüpoglükeemia
Psühhiaatrilised häired Sage	Eufooriline tuju, segasus, ärritatavus, orientatsioonikaotus, unetus, libiido langus
Aeg-ajalt	Hallutsinatsioonid, paanikahood, rahutus, agiteeritus, depressioon, depressiivne meeleolu, kõrgendatud meeleolu, <i>agressiivsus</i> , meeleolu kõikumised, depersonaliseerumine, raskused sõnade leidmisel, ebanormaalsed unenäod, libiido tõus, anorgasmia, apaatia
Harv	Pidurdamatus

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired Väga sage Sage Aeg-ajalt Harv	Pearinglus, unisus, peavalu Ataksia, koordinatsioonihäired, treemor, düsartria, amneesia, mäluhäired, tähelepanuhäired, paresteesia, hüpoesteesia, sedatsioon, tasakaaluhäired, letargia Sünkoop, stuupor, müokloonus, <i>teadvuse kadu</i> , psühhomotoorne hüperaktiivsus, düskineesia, posturaalne pearinglus, intentsionaalne treemor, nüstagm, kognitiivsed häired, <i>vaimsed häired</i> , kõnehäired, hüporefleksia, hüperesteesia, põletustunne, ageuusia, <i>halb enesetunne</i> <i>Krambid</i> , lõhnatundlikkushäired, hüpokineesia, düsgraafia, <i>parkinsonism</i>
Silma kahjustused Sage Aeg-ajalt Harv	Ähmane nägemine, diploopia Perifeerse nägemise kadu, nägemishäired, silmade turse, nägemisvälja defektid, nägemisteravuse langus, silmade valu, astenopia, fotopsia, silmade kuivus, pisaravoolu suurenemine, silmade ärritus <i>Nägemiskaotus, keratiit, ostsillopsia, nägemissügavuse tunnetuse muutused, müdriaas, strabism, nägemise eredus</i>
Kõrva ja labürindi kahjustused Sage Aeg-ajalt	Vertiigo Hüperakuusia
Südame häired Aeg-ajalt Harv	Tahhükardia, I astme atrioventrikulaarne blokaad, siinusbradükardia, <i>südame paispuudulikkus</i> <i>QT-intervalli pikenemine, siinustahhükardia, siinuserütmia</i>
Vaskulaarsed häired Aeg-ajalt	Hüpotensioon, hüpertensioon, kuumahood, nahaõhetus, jäsemete külmus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Aeg-ajalt Harv Teadmata	Düspnoe, ninaverejooksud, köha, ninakinnisus, nohu, norskamine, nina kuivus <i>Kopsuõdem, pigistustunne kõris</i> <i>Hingamise pärssimine</i>
Seedetrakti häired Sage Aeg-ajalt Harv	Oksendamine, <i>iiveldus</i> , kõhukinnisus, <i>kõhulahtisus</i> , kõhupuhitus, kõhulihaste rigiidsus, suukuivus Gastroösofageaalne reflukshaigus, ülemäärane süljeeritus, suu hüpoesteesia <i>Astsiit, pankreatiit, keele turse, düsfaagia</i>

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired Aeg-ajalt Harv Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus* Kollatõbi Maksapuudulikkus, hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Aeg-ajalt Harv	Papuloosne lööve, urtikaaria, hüperhidroos, <i>sügelus</i> <i>Stevensi-Johnsoni sündroom</i> , külm higi, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused Sage Aeg-ajalt Harv	Lihaskrambid, artralgia, seljavalu, jäsemete valu, kaela spasm Liigeste turse, müalgia, lihastõmbused, kaelavalu, lihaste jäikus Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired Aeg-ajalt Harv	Kusepidamatus, düsuuria Neerupuudulikkus, oliguuria, <i>kusepeetus</i>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Sage Aeg-ajalt Harv	Erektsioonihäired Seksuaalsuse häired, hilinenud ejakulatsioon, düsmenorröa, rindade valu Amenorröa, eritis rindadest, rindade suurenemine, <i>günekomastia</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage Aeg-ajalt	Perifeersed tursed, tursed, ebanormaalne kõnnak, kukkumine, joobetunne, ebanormaalne tunne, väsimus Generaliseerunud ödeem, <i>näo turse</i> , pigistustunne rindkeres, valu, püreeksia, janu, külmavärinad, asteenia
Uuringud Sage Aeg-ajalt Harv	Kehakaalu tõus Kreatiinfosfokinaasi tõus veres, glükoosi sisalduse tõus veres, trombotsüütide arvu vähenemine, kreatiniinisalduse tõus veres, kaaliumisisalduse langus veres, kehakaalu langus Leukotsüütide arvu vähenemine

* Alaniinaminotransferaasi tõus (ALAT) ja aspartaaminotransferaasi tõus (ASAT).

Pärast lühi- ja pikaajalise ravi katkestamist pregabaliiniga on täheldatud ärajätunähtude esinemist mõningatel patsientidel. On märgitud järgmisi sümptomeid: unetus, peavalu, iiveldus, ärevus, kõhulahtisus, gripisündroom, krambid, närvilisus, depressioon, valu, hüperhidroos ja pearinglus, mis viitavad füüsilisele sõltuvusele. Patsienti tuleb ravi alustamisel sellest teavitada.

Pikaajalise pregabaliini ravi katkestamisel viitavad andmed sellele, et ärajätunähtude esinemissagedus ja raskusaste võivad olla annusest sõltuvad.

Lapsed

Viies sekundaarse generaliseerumisega või sekundaarse generaliseerumiseta partsiaalsete krampihoogudega lastel läbi viidud uuringus (4 kuni 16-aastastel patsientidel läbi viidud 12-nädalane efektiivsuse ja ohutuse uuring, n=295; 14-päevane efektiivsuse ja ohutuse uuring 1 kuu vanustel kuni alla 4-aastastel patsientidel, n=175; farmakokineetika ja taluvuse uuring, n=65; ning sellele järgnenud kaks 1-aastast avatud ohutusuuringut, n=54 ja n=431) täheldatud pregabaliini ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud epilepsiaga patsientide uuringutes täheldatud profiiliga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid 12-nädalases pregabaliini ravi uuringus, olid somnolentsus, püreeksia, ülemiste hingamisteede infektsioon, suurenenud söögiisu, kehakaalu tõus ja nasofarüngiit. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed pregabaliini ravi 14-päevases uuringus olid somnolentsus, ülemiste hingamisteede infektsioon ja püreeksia (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turuletulekujärgselt olid pregabaliini liiga suure annuse võtmisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed somnolentsus, segasusseisund, agiteeritus ja rahutus. Teatatud on ka krampihoogudest.

Harvadel juhtudel on teatatud koomast.

Pregabaliini üleannuse korral tuleb raviks rakendada üldisi toetavaid abinõusid ja vajadusel hemodialüüsi (vt lõik 4.2 tabel 1).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX16

Toimeaine pregabaliin on gamma-aminobutüürhappe (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) analoog [(S)-3-(aminometüül)-5-metüülheksanoehape].

Toimemehhanism

Pregabaliin seondub kesknärvisüsteemi voltaaz-sõltuvate kaltsiumkanalite abialaühikuga (α_2 - δ proteiin).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Neuropaatiline valu

Ravimi efektiivsust on täheldatud diabeetilise neuropaatia, postherpeetilise neuralgia ja seljaaju vigastuse uuringutes. Ravimi efektiivsust ei ole uuritud teistel neuropaatilise valu mudelitel.

Pregabaliini on uuritud 10-s kontrolliga kliinilises uuringus, mis kestsid kuni 13 nädalat annustamisega kaks korda ööpäevas (BID) ja kuni 8 nädalat annustamisega kolm korda ööpäevas (TID). Kokkuvõttes olid ohutuse ja efektiivsuse profiilid BID ja TID annustamisrežiimide korral sarnased.

Kuni 12 nädalat kestnud perifeerse ja tsentraalse neuropaatilise valu kliinilistes uuringutes ilmsel esimesel nädalal valu vähenemine, mis püsis kogu raviperioodi vältel.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes saavutati perifeerse neuropaatilise valu vähenemine 50% ulatuses valuskaalast 35% pregabaliiniga ravitud ja 18% platseeboga ravitud patsientidest. Patsientidel, kellel ei esinenud somnolentsust, saavutati nimetatud ulatuses paranemine 33% pregabaliiniga ravitud ja 18% platseeboga ravitud haigetel. Somnolentsetel patsientidel saadi ravivastus 48% pregabaliiniga ja 16% platseeboga ravitud patsientidel.

Kontrolliga kliinilises uuringus saavutati tsentraalse neuropaatilise valu vähenemine 50% ulatuses valu skoorist pregabaliiniga ravitud patsientidest 22%-l ja platseebot saanutest 7%-l.

Epilepsia

Täiendav ravi

Pregabaliini on uuritud kolmes kontrolliga kliinilises uuringus, mis kestsid 12 nädalat annustamisega kaks korda ööpäevas (BID) või kolm korda ööpäevas (TID). Kokkuvõttes olid ohutuse ja efektiivsuse profiilid BID ja TID annustamisrežiimide korral sarnased.

Esimesel nädalal täheldati krambihogude esinemissageduse vähenemist.

Lapsed

Pregabaliini efektiivsus ja ohutus epilepsia lisaravina alla 12-aastatel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Farmakokineetika ja taluvuse uuringus, millesse kaasati partsiaalsete krambihogudega patsiendid vanuses 3 kuud kuni 16 aastat ($n=65$), olid täheldatud kõrvaltoimed sarnased täiskasvanutel täheldatutega. Partsiaalsete krambihogude ravis lisaravimina kasutatava pregabaliini efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks läbi viidud 12-nädalase platseebokontrolliga uuringu tulemused 295 lapsel vanuses 4 kuni 16 aastat ja 14-päevase platseebokontrolliga uuringu tulemused 175 lapsel vanuses 1 kuu kuni alla 4 aasta ning kahe 1-aastase avatud ohutusuuringu tulemused vastavalt 54 ja 431 epilepsiaga lapsel vanuses 3 kuud kuni 16 aastat näitavad, et neil täheldati kõrvaltoimetena palavikku ja ülemiste hingamisteede infektsioone sagedamini kui täiskasvanud epilepsiaga patsientide uuringutes (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

12-nädalases platseebokontrolliga uuringus määrati lastele (vanuses 4 kuni 16 aastat) raviks pregabaliini 2,5 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 150 mg ööpäevas), pregabaliini 10 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 600 mg ööpäevas) või platseebot. Patsientide osakaal, kellel partsiaalsete krambihogude esinemine vähenes vähemalt 50% võrreldes ravieelsega, oli järgmine: 40,6% pregabaliini 10 mg/kg ööpäevas saanute rühmas ($p=0,0068$ võrreldes platseeboga), 29,1% pregabaliini 2,5 mg/kg ööpäevas saanute rühmas ($p=0,2600$ võrreldes platseeboga) ning 22,6% platseebot saanute rühmas.

14-päevases platseebokontrolliga uuringus määrati lastele (vanuses 1 kuu kuni alla 4 aastat) pregabaliini annuses 7 mg/kg ööpäevas, pregabaliini annuses 14 mg/kg ööpäevas või platseebot. 24-tunni krampide esinemissageduse algtaseme ja lõppvisiidi mediaanid olid vastavalt 4,7 ja 3,8 pregabaliini puhul annuses 7 mg/kg ööpäevas, 5,4 ja 1,4 pregabaliini puhul annuses 14 mg/kg ööpäevas ning 2,9 ja 2,3 platseebo puhul. Pregabaliin annuses 14 mg/kg ööpäevas vähendas oluliselt partsiaalsete krampide esinemissageduse logaritmiliselt teisendatud väärtusi võrreldes platseeboga ($p=0,0223$); pregabaliini puhul annuses 7 mg/kg ööpäevas ei täheldatud paranemist võrreldes platseeboga.

12-nädalases platseebokontrolliga uuringus primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega patsientidel määrati 219-le uuringus osalejale (vanuses 5...65 aastat, kellest 66 olid vanuses 5...16 aastat) täiendava ravina pregabaliini annuses 5 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 300 mg ööpäevas), 10 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt 600 mg ööpäevas) või platseebot. Nende uuringus osalejate osakaal, kellel primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide esinemissagedus

vähenes vähemalt 50%, oli pregabaliini annuse 5 mg/kg ööpäevas, pregabaliini annuse 10 mg/kg ööpäevas ja platseebo puhul vastavalt 41,3%, 38,9% ja 41,7%.

Monoteraapia (esmise diagnoosiga patsientidel)

Pregabaliini on uuritud 1-s kontrolliga kliinilises uuringus, mis kestis 56 nädalat kaks korda ööpäevas (BID) annustamisega. Pregabaliin ei olnud 6-kuulise krampihoogudeta tulemusnäitaja osas nõrgem kui lamotrigiin. Nii pregabaliin kui ka lamotrigiin olid võrdselt ohutud ja hästi talutavad.

Generaliseerunud ärevushäire

Pregabaliini on uuritud kuues kontrolliga 4...6 nädalat kestvas uuringus, 8 nädalat vältavas eakate patsientide uuringus ja pikaajalises retsidiivide vältimise uuringus, mille topeltpime retsidiivide vältimise faas kestis 6 kuud.

Generaliseerunud ärevushäire sümptomid Hamiltoni ärevuse hindamise skaala (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) alusel leevenesid esimese nädala jooksul.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes (kestusega 4...8 nädalat) paranesid 52% pregabaliiniga ravitud patsientidest ja 38% platseebot saanud patsientidest HAM-A kogutulemused algsest kuni tulemusnäitajani vähemalt 50%.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati suuremal osal pregabaliiniga ravitud patsientidest ähmast nägemist, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Enamusel juhtudel möödus see ravi jätkamiselt iseenesest. Kontrolliga kliinilistes uuringutes kasutati oftalmoloogilisi uurimismeetodeid enam kui 3600 patsiendi puhul, uuring hõlmas nägemisteravuse ja nägemisvälja määramist ning laiendatud fundoskoopilist uuringut. Nägemisteravuse vähenemist täheldati 6,5% patsientidest pregabaliinirühmas ja 4,8% patsientidest platseeborühmas. Nägemisvälja muutusi leiti 12,4% pregabaliiniga ravitud patsientidest ja 11,7% platseebot saanud patsientidest. Fundoskoopilisi muutusi täheldati 1,7% patsientidest pregabaliinirühmas ja 2,1% patsientidest platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pregabaliini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika on tervetel vabatahtlikel, epilepsiaavastaseid ravimeid saavatel epilepsiaga patsientidel ja kroonilise valuga patsientidel sarnane.

Imendumine

Manustamisel tühja kõhuga imendub pregabaliin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ühe tunni jooksul nii ühekordse kui korduva annuse korral. Pregabaliini biosaadavus on suukaudsel manustamisel $\geq 90\%$ ja ei sõltu annusest. Korduval manustamisel saavutatakse püsikontsentratsioon 24...48 tunni jooksul. Pregabaliini imendumise kiirus väheneb manustamisel koos toiduga - C_{max} väheneb ligikaudu 25...30% ja t_{max} pikeneb ligikaudu kuni 2,5 tunnini. Manustamine koos toiduga ei avalda siiski kliiniliselt olulist mõju pregabaliini imendumisele.

Jaotumine

Prekliinilistes uuringutes läbis pregabaliin hiirtel, rottidel ja ahvidel hematoentsefaalbarjääri. Rottidel läbis pregabaliin platsentaarbarjääri ja ravim eritus lakteerivate rottide piima. Inimesel on pregabaliini jaotusmaht suukaudsel manustamisel ligikaudu 0,56 l/kg. Pregabaliin ei seondu plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Inimesel pregabaliin praktiliselt ei metaboliseeru. Pärast pregabaliini radioaktiivselt märgistatud annuse manustamist andis muutumatu pregabaliin ligikaudu 98% uriinis täheldatud radioaktiivsusest. Pregabaliini N-metüleeritud derivaat – peamine uriinis leiduv pregabaliini metaboliit – andis 0,9% annusest. Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud pregabaliini S-enantiomeeri ratsemiseerumist R-enantiomeeriks.

Eritumine

Pregabaliin elimineerub süsteemsest ringlusest peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Pregabaliini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 6,3 tundi. Pregabaliini plasmakliirens ja

neerukliirens on otseses seoses kreatiniinikliirensiga (vt lõik 5.2 „Neerukahjustus“). Langenud neerufunktsiooniga või hemodialüüsitavatel patsientidel on vajalik annuseid korrigeerida (vt lõik 4.2 tabel 1).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pregabaliini farmakokineetika on soovitatud annusevahemiku ulatuses lineaarne. Pregabaliini patsientidevahelised farmakokineetilised erinevused on väikesed (< 20%). Korduvate annuste farmakokineetika on tuletatav ühekordse annuse andmetest. Seetõttu pregabaliini rutiinse plasmakontsentratsiooni järelvalve teostamine pole vajalik.

Sugu

Kliinilised uuringud näitavad, et sugu ei avalda kliiniliselt olulist mõju pregabaliini sisaldusele plasmas.

Neerukahjustus

Pregabaliini kliirens on otseses seoses kreatiniinikliirensiga. Lisaks on pregabaliin tõhusalt eemaldatav plasmast hemodialüüsi teel (4-tunnise hemodialüüsi seansi järgselt langeb pregabaliini plasmakontsentratsioon ligikaudu 50%). Et peamine eliminatsioon toimub neerude kaudu, on neerukahjustusega patsientidel vajalik annust vähendada ja hemodialüüsi järgselt anda täiendav annus (vt lõik 4.2 tabel 1).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tehtud spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid. Et pregabaliin olulisel määral ei metaboliseeru ja eritub peamiselt uriiniga muutumatul kujul, ei ole põhjust eeldada, et maksafunktsiooni kahjustus mõjutab pregabaliini plasmakontsentratsiooni olulisel määral.

Lapsed

Pregabaliini farmakokineetikat hinnati epilepsiaga lastel (vanuserühmad: 1 kuni 23 kuud, 2 kuni 6 aastat, 7 kuni 11 aastat ja 12 kuni 16 aastat) farmakokineetika ja taluvuse uuringus annustega 2,5, 5, 10 ja 15 mg/kg ööpäevas.

Pärast pregabaliini suukaudset manustamist lastele tühja kõhuga oli aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni kogu vanuserühmas üldjuhul sarnane ning ilmnis 0,5 kuni 2 tundi pärast annustamist.

Pregabaliini parameetrid C_{max} ja AUC suurenesid igas vanuserühmas annuse suurendamisel lineaarselt. Lastel kehakaaluga alla 30 kg oli AUC 30% võrra väiksem, mille põhjus oli kehakaaluga kohandatud kliirensi suurenemine 43% võrra võrreldes patsientidega, kelle kehakaal oli ≥ 30 kg.

Pregabaliini keskmine lõplik poolväärtusaeg oli kuni 6-aastastel lastel ligikaudu 3 kuni 4 tundi ning 7-aastastel ja vanematel lastel 4 kuni 6 tundi.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt oli kreatiniini kliirens pregabaliini suukaudse kliirensi oluline ühismuutuja, kehakaal oli pregabaliini suukaudse jaotusmahu oluline ühismuutuja ning need suhted olid lastel ja täiskasvanud patsientidel sarnased.

Pregabaliini farmakokineetikat noorematel kui 3 kuu vanustel patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Eakad

Pregabaliini kliirens väheneb vanuse suurenedes, mis on kooskõlas vanuse suurenemisega kaasneva kreatiniini kliirensi langusega. Patsientidel, kellel esineb vanusest tingitud neerufunktsiooni langus, võib olla vajalik vähendada pregabaliini annust (vt lõik 4.2 Tabel 1).

Imetavad emad

Iga 12 tunni järel manustatava 150 mg pregabaliini (ööpäevane annus 300 mg) farmakokineetikat hinnati 10 imetaval naisel, kellel oli sünnitusest möödunud vähemalt 12 nädalat. Imetamine mõjutas pregabaliini farmakokineetikat vähe või üldse mitte. Pregabaliin eritus rinnapiima keskmiste püsikontsentratsioonidega, mis moodustasid ligikaudu 76% ema plasmakontsentratsioonist. Imiku hinnanguline ööpäevane rinnapiimaga saadav annus (eeldades piima saamist keskmiselt 150 ml/kg ööpäevas) naistelt, kellele manustatakse 300 mg ööpäevas või maksimaalne annus 600 mg ööpäevas, oleks vastavalt 0,31 või 0,62 mg/kg ööpäevas. Need hinnangulised annused moodustavad mg/kg alusel ligikaudu 7% ema ööpäevasest koguanusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse loomkatsetes taluti kliiniliselt olulisi pregabaliini annuseid hästi. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel täheldati kesknärvisüsteemiga seotud toimeid, sealhulgas hüpoaktiivsust, hüperaktiivsust ja ataksiat. Reetina atroofia, mis tavaliselt esineb vanadel albiinorottidel, esinemissageduse suurenemist täheldati pärast pikaajalist pregabaliini ekspositsiooni, mis oli ≥ 5 korda kõrgem kui maksimaalse soovitatud kliinilise annusega tekkiv keskmine ekspositsioon inimesel.

Pregabaliin ei avaldanud teratogeenset toimet hiirtel, rottidel ega küülikutel. Rottidel ja küülikutel ilmnesid loote kahjustused ainult ekspositsioonide korral, mis piisaval määral ületasid inimese ekspositsiooni. Pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes tekitas pregabaliin järglastele arengukahjustusi ekspositsioonide korral, mis ületasid maksimaalse soovitatud inimese ekspositsiooni > 2 korda.

Kahjulikke toimeid emaste ja isaste rottide fertiilsusele täheldati ainult terapeutiliste annuste ületamisel. Kahjulikud toimed isaste rottide reproduktiivorganitele ja sperma parameetritele olid pöörduvad ja esinesid ainult terapeutilise annuse ületamisel või olid seotud isase roti reproduktiivorganite spontaanse degeneratiivse protsessiga. Seetõttu käsitleti neid toimeid kui vähese või mittekliinilise tähtsusega toimeid.

In vitro ja *in vivo* testide paneeli tulemuste kohaselt ei ole pregabaliin genotoksiline.

Kaheaastased pregabaliini kartsinogeensuse uuringud viidi läbi rottidel ja hiirtel. Annuste puhul, mis ületasid keskmisi inimese annuseid 600 mg ööpäevas kuni 24 korda, rottidel kasvajaid ei leitud. Hiirtel ei tõusnud kasvaja esinemissagedus annuste korral, mis olid sarnased keskmiste annustega inimestel, kuid suuremate annuste korral sages hemangioomi esinemine. Pregabaliini poolt esile kutsutud kasvaja formeerumise mittegenotoksiline mehhanism hiirtel hõlmab trombotsüütide muutusi ja sellega seotud endoteelirakkude proliferatsiooni. Lühiajaliste ja pikaajaliste kliiniliste uuringute piiratud andmete alusel ei esinenud trombotsüütide muutusi ei rottidel ega inimestel. Puuduvad tõendid, mis viitaksid vastava riski olemasolule inimestel.

Noortel rottidel tekkinud kahjustused ei erine kvalitatiivselt täiskasvanud rottidel täheldatud kahjustustest. Siiski on noored rotid tundlikumad. Raviannuste kasutamisel täheldati kesknärvisüsteemi poolt hüperaktiivsuse ja bruksismi kliinilisi tunnuseid ning samuti mõningaid kasvuga seotud muutusi (pöörduv kehakaalu tõusu pidurdumine). Toimeid munasarja tsüklile täheldati ekspositsiooni korral, mis ületas inimese ekspositsiooni 5 korda. Juveniilsetel rottidel leiti vähenenud akustiline ehmatustvastus 1...2 nädalat pärast kokkupuudet annustega, mis üle kahe korra ületasid inimese terapeutilisi annuseid. Üheksa nädalat pärast kokkupuudet ei olnud see toime enam jälgitav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mannitool

Kaastöödelduditärklis (eelželatiniseeritud tärkliis ja maisitärklis)

Talk

Kapsli keha

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Ainult 75 mg kapslitel

Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Kaaliumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

75 mg

Alumiinium/PVC blistrid, mis sisaldavad 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 või 100 kõvakapslit.

HDPE pudel LDPE katte või PP keermega korgiga sisaldab 100 kõvakapslit.

150 mg

Alumiinium/PVC blistrid, mis sisaldavad 14, 30, 56, 60 või 100 kõvakapslit.

HDPE pudel LDPE katte või PP keermega korgiga sisaldab 100 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erihoiatused puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavíkvegi 76-78,

220 Hafnarfjörður,

Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

75 mg: 880315
150 mg: 880215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2022