

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ ฉบับสาธารณะ
Public Assessment Report for New Generic Medicinal Product
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Pregabalin Teva (25, 50, 75, 150)
ลงวันที่ 18 ตุลาคม 2561
จัดทำโดย กองผลิตภัณฑ์นวัตกรรมสุขภาพและการบริการ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	Pregabalin Teva 25 (พรีกาบาลิน เทวา 25), Pregabalin Teva 50 (พรีกาบาลิน เทวา 50), Pregabalin Teva 75 (พรีกาบาลิน เทวา 75), Pregabalin Teva 150 (พรีกาบาลิน เทวา 150)
ตัวยาสําคัญ Active substance(s)	Pregabalin
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Capsule, hard
ความแรง Strength	25, 50, 75, 150 mg/capsule
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Oral
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutics indication(s)	ข้อบ่งใช้ตามที่ปรากฏใน SmPC (Indication from SmPC) <ul style="list-style-type: none">• Treatment of peripheral and central neuropathic pain in adult.• Adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalization• Treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults• Management of fibromyalgia ข้อบ่งใช้ตามที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (Indication from Patient Information Leaflet) <ul style="list-style-type: none">• ใช้เพื่อรักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท โรคลมชัก โรควิตกกังวลทั่วไป กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา Application number	1C 15111/61 (NG), 1C 15112/61 (NG), 1C 15113/61 (NG), 1C 15114/61 (NG)
วันที่ลงเลขรับคำขอ Application date	18 ตุลาคม 2561
E-identifier number	e6100077

สารบัญ (Contents)

หัวข้อ	หน้า
ส่วนที่ 1: บทนำและสรุปการประเมิน (Introduction and summary review)	4
ส่วนที่ 2: บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Summary of the dossier)	5
2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)	5
2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)	6
ส่วนที่ 3: เอกสารด้านคุณภาพ (Quality documentation)	7
ส่วนที่ 4: เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง (Non-clinical documentation).....	8
ส่วนที่ 5: เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Clinical documentation)	9
ส่วนที่ 6: แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan)	9
ภาคผนวก	13

คำย่อ (Abbreviation)

ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
BSC	biopharmaceutics classification system
CAS	Chemical Abstracts Service
GAD	generalised anxiety disorder
INN	international non-proprietary name
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
SMP	safety monitoring program
SmPC	Summary of Product Characteristics

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับ
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Pregabalin Teva (25, 50, 75, 150)

E-identifier e6100077

เลขรับที่ 1C 15111/61 (NG), 1C 15112/61 (NG), 1C 15113/61 (NG) และ 1C 15114/61 (NG)

ลงวันที่ 18 ตุลาคม 2561

ส่วนที่ 1: บทนำและสรุปการประเมิน (Introduction and summary review)

1.1 บทนำ

ยา pregabalin มีโครงสร้างเลียนแบบ gamma-aminobutyric acid (GABA) ออกฤทธิ์ช่วยยับยั้งการกระตุ้น neurotransmitters ที่มากเกินไป โดยยาจะไปจับที่ตำแหน่ง alpha2-delta protein (auxiliary subunit ของ voltage-gated calcium channel) ในระบบประสาทส่วนกลาง ยา pregabalin จัดอยู่ในยาในกลุ่ม anticonvulsants สามารถใช้ในการรักษาโรค neuropathic pain โดยใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีผู้ป่วยที่เข้ายาที่เป็น first line drug แล้วไม่ได้ผล หรือทนต่ออาการข้างเคียงจากยาไม่ได้¹ และสามารถใช้ในการอาการปวดเส้นประสาทส่วนปลายโดยมีสาเหตุจากโรคเบาหวานได้ด้วย² และในโรค epilepsy ยา pregabalin สามารถใช้เป็นยาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีอาการ Focal seizure, Benign epilepsy with centrotemporal spikes, Panayiotopoulos syndrome และ Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)³ และในโรค GAD ก็สามารถใช้เป็นยาเสริมในการรักษาอาการดังกล่าวได้⁴

ผลิตภัณฑ์ยา Pregabalin Teva จัดเป็นยาสามัญ มีตัวยาสำคัญ ความแรง และรูปแบบเภสัชภัณฑ์เหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนในไทยแล้วคือ Lyrica โดยผลิตภัณฑ์ยา Pregabalin Teva ที่ขอขึ้นทะเบียนนั้นมี 4 ความแรง คือ 25, 50, 75 และ 150 mg ซึ่งผู้รับอนุญาตฯ ได้ยื่นรายงานการศึกษาชีวสมมูลในต่างประเทศเพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียนพร้อมกับพิจารณาขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล (biowaiver) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence Studies ผู้รับอนุญาตฯ ได้ทำการศึกษาการละลาย (dissolution) ของตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ทดสอบ Pregabalin Teva ผลิตภัณฑ์อ้างอิง และอ้างอิงข้อมูลการซึมผ่านเซลล์ (permeability) ของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เข้าเงื่อนไขตามเกณฑ์ BCS class 1 – based biowaiver

1.2 พยาธิวิทยาของโรค (Pathophysiology of Disease)

1.2.1 Neuropathic Pain

Neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory system, including peripheral fibres (A β , A δ and C fibres) and central neurons. Multiple causes of neuropathic pain have been described and its incidence is likely to increase owing to the ageing global population, increased incidence of diabetes mellitus and improved survival from cancer after chemotherapy. Indeed, imbalances between excitatory and inhibitory somatosensory signaling, alterations in ion channels and variability in the way that pain messages are modulated in the central nervous system all have been implicated in neuropathic pain. The burden of chronic neuropathic pain seems to be related to the complexity of neuropathic symptoms, poor outcomes and difficult treatment decisions.⁵

¹ The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults [Internet]. 2018 [cited April 2019]. Available from: [http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/guidelines/Neuropathic%20Pain%20Guidance%20\(Version%201.2\).pdf](http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/guidelines/Neuropathic%20Pain%20Guidance%20(Version%201.2).pdf).

² Sathirapanya P. Proper Treatment of Neuropathic Pain with Thais' Economic Status. Songkla Med J. 2016;34(2):93 - 102.

³ Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. April 2018 [cited April 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.

⁴ Clinical Practice Review for GAD [Internet]. 2015 [cited April 2019]. Available from: <https://adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-gad>.

⁵ Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. Published 2017 Feb 16. doi:10.1038/nrdp.2017.2

1.2.2 Epilepsy

Epilepsy is the condition of recurrent, unprovoked seizures. Epilepsy has numerous causes, each reflecting underlying brain dysfunction (Shorvon et al. 2011). A seizure provoked by a reversible insult (e.g., fever, hypoglycemia) does not fall under the definition of epilepsy because it is a short-lived secondary condition, not a chronic state.

Epilepsy syndrome refers to a group of clinical characteristics that consistently occur together, with similar seizure type(s), age of onset, EEG findings, triggering factors, genetics, natural history, prognosis, and response to antiepileptic drugs.

Epilepsy is one of the most common neurologic conditions. About 1% of the population suffers from epilepsy, and about one-third of patients have refractory epilepsy (i.e., seizures not controlled by two or more appropriately chosen antiepileptic medications or other therapies). Approximately 75% of epilepsy begins during childhood, reflecting the heightened susceptibility of the developing brain to seizures.⁶

1.2.3 Generalised anxiety disorders (GAD)

GAD is one of a range of anxiety disorders including panic disorder (with and without agoraphobia), Post-traumatic stress disorder (PTSD), Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), social phobia, specific phobias (for example, of spiders) and acute stress disorder.

GAD commonly coexists with other anxiety disorders and with depressive disorders, as well as a variety of physical health disorders. 'Pure' GAD in the absence of another anxiety or depressive disorder is less typical than comorbid GAD.⁷

1.2.4 Fibromyalgia

Fibromyalgia Syndrome is a chronic condition causing pain, stiffness, and tenderness of the muscles, tendons, and joints. It is also characterized by restless sleep, tiredness, fatigue, anxiety, depression, and disturbances in bowel functions. The etiology of fibromyalgia remains unknown, but recent advances and discoveries have helped to unravel some of the mysteries of this disease.

Although the etiology remains unclear, characteristic alterations in the pattern of sleep and changes in neuroendocrine transmitters such as serotonin, substance P, growth hormone and cortisol suggest that regulation of the autonomic and neuro-endocrine system appears to be the basis of the syndrome. Fibromyalgia is not a life-threatening, deforming, or progressive disease.⁸

ส่วนที่ 2: บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Summary of the dossier)

2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

- **Product type** ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภท chemical medicinal product
- **Application type** ยาสามัญ (Generic) ที่ต้องศึกษาชีวสมมูล

⁶ Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):a022426. Published 2015 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a022426




⁷ National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011. (NICE Clinical Guidelines, No. 113.) 2, GENERALISED ANXIETY DISORDER. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83471/>


⁸ Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J.* 2012;27(3):192-195. doi:10.5001/omj.2012.44

- ผลิตภัณฑ์ยาที่มีชนิดและปริมาณของตัวยาสำคัญรวมทั้งรูปแบบยาเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิง Lyrica ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วในประเทศไทย
- **Review method** การประเมินแบบย่อ (abbreviated assessment) โดยใช้ unredacted assessment report จากประเทศเยอรมนีประกอบการประเมิน และการประเมินแบบเร่งรัด (expedited approval) เนื่องจาก Pregabalin 75, 150 mg capsule จัดอยู่ในรายการยาตามบัญชียามุ่งเป้าฯ ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อวันที่ 5 กันยายน 2560 ผู้ประเมินได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญภายนอกในการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ

2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)

2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product: Invented name	Pregabalin Teva 25, 50, 75, 150 พรีกาบาลิน เทวา 25, 50, 75, 150
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	INN: Pregabalin (พรีกาบาลิน)
ความแรง Strength	25, 50, 75, 150 mg/capsule
กลุ่มยา Therapeutic Class	Other antiepileptics ATC code: N03AX16
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Capsules, hard
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Oral
ลักษณะยา Drug characteristics	<ul style="list-style-type: none"> ● 25 mg: แคปซูลสีขาวนวล ขุ่น มีเลข 25 สีดำพิมพ์บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุผงยาแกรนูลสีขาวถึงขาวนวล Ivory opaque capsules imprinted by black sign 25 on capsule body, filled with white to off white, granulated powder 
	<ul style="list-style-type: none"> ● 50 mg: แคปซูลสีขาวนวล ขุ่น มีเส้นสีดำขีดรอบฝาแคปซูล บนตัวแคปซูลพิมพ์เลข 50 และมีเส้นสีดำรอบตัวแคปซูล ภายในบรรจุผงยาแกรนูลสีขาวถึงขาวนวล Ivory opaque capsules imprinted by radial black band on capsule body, filled with white to off white, granulated powder 
	<ul style="list-style-type: none"> ● 75 mg: แคปซูลสีขาวนวล ฝาสีชมพู มีเลข 75 สีดำพิมพ์บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุผงยาแกรนูลสีขาวถึงขาวนวล 

	<p>Opaque capsules with pink cap and ivory body imprinted by black sign 75 on capsule body</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 150 mg: แคปซูลสีขาวนวล ขุ่น มีเลข 150 สีดำพิมพ์บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุผงยาแกรนูลสีขาวถึงขาวนวล <p>Ivory opaque capsules imprinted by black sign 150 on capsule body</p>	
บรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุ Packaging and Package size(s)	แผงบลิสเตอร์ PVC/Al แผงละ 7, 14 แคปซูล กล่องละ 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12 แผง Blister PVC/Al 7, 14 Capsules/blister 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12 blisters/carton	

2.2.2 แหล่งผลิต (Source)

2.2.2.1 ผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant)

บริษัท สीलมการแพทย์ จำกัด (Silom Medical Co., Ltd.)

2.2.2.2 ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) for finished product)

Pliva Croatia Ltd.

Prilaz baruna Filipovića 25,

10000 Zagreb, Republic of Croatia

ส่วนที่ 3: เอกสารด้านคุณภาพ (Quality documentation)

3.1 Drug substance

3.1.1 General information

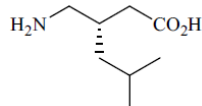
3.1.1.1 Nomenclature

INN Pregabalin

IUPAC name (3S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

CAS registry number 148553-50-8

3.1.1.2 Structure



Structural formula

Molecular formula $C_8H_{17}NO_2$

Molecular weight 159.2

3.2 Drug product

3.2.1 Description and composition of the drug product

- Pregabalin capsules 25 mg are ivory opaque capsules imprinted by black sign 25 on capsule body, filled with white to off white, granulated powder. Each capsule contains 25 mg of pregabalin.
- Pregabalin capsules 50 mg are ivory opaque capsules imprinted by radial black band on capsule cap and black sign 50 and radial black band on capsule body, filled with white to off white, granulated powder. Each capsule contains 50 mg of pregabalin.

- Pregabalin capsules 75 mg are opaque capsules with pink cap and ivory body imprinted by black sign 75, filled with white to off white, granulated powder. Each capsule contains 75 mg of pregabalin.
- Pregabalin capsules 150 mg are ivory opaque capsules imprinted by black sign 150 on capsule body, filled with white to off white, granulated powder. Each capsule contains 150 mg of pregabalin.

The qualitative composition and function of each component in Pregabalin capsules 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, with reference to their quality standard

Composition
Pregabalin
Mannitol
Pregelatinised maize starch
Talc

The qualitative composition and function of each component of hard capsule shell for Pregabalin Capsules 25 mg, 50 mg, 75 mg and 150 mg with reference to their quality standard

Capsule shell components
Titanium dioxide E171
Yellow iron oxide E172
Red iron oxide E172 (Pregabalin Capsules 75 mg only)
Gelatin

The qualitative composition of each component in hard capsule printing ink with reference to their quality standard

Name of Ingredient
Shellac
Black Iron Oxide E172
Propylene Glycol
Potassium Hydroxide

Container Closure

Pregabalin capsules 25 mg, 50 mg, 75 mg and 150 mg are packed into PVC //Al blisters.

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ

ตามผลสรุปจากรายงานการประเมินทะเบียนตำรับจากต่างประเทศ รวมถึงบริบทเพิ่มเติมตามข้อกำหนดของประเทศ ไทยและอาเซียน พบว่าประเด็นหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อด้านคุณภาพของตำรับยา ได้รับการให้เหตุผลหรือชี้แจงข้อมูล เพิ่มเติมอย่างเพียงพอแล้ว ภาพรวมข้อมูลด้านคุณภาพนั้นเชื่อถือและยอมรับได้

ส่วนที่ 4: เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง (Non-clinical documentation)

สรุปผลการประเมินด้าน Non-clinical

Pregabalin Teva เป็นผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปประเภทยาสามัญใหม่ที่มีผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงคือ Lyrica ซึ่งได้รับอนุมัติ การขึ้นทะเบียนในหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงได้รับอนุมัติทะเบียนในไทยทั้งความแรง 25, 50, 75 และ 150 mg และได้รับการปลด Safety monitoring program (SMP) แล้ว ซึ่งมีความชัดเจนของหลักฐานทางวิชาการของข้อมูลในด้านเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และพิษวิทยาของยา ผู้รับอนุญาตฯ จึงไม่จำเป็นต้องยื่นข้อมูล non-clinical เพิ่มเติม

ส่วนที่ 5: เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ (Clinical documentation)

สรุปผลการประเมินด้าน Clinical

Pregabalin Teva จัดเป็นยาสามัญที่มีการศึกษาชีวสมมูล โดยผู้รับอนุญาตฯ ได้ยื่นรายงานการศึกษาชีวสมมูลในต่างประเทศเพื่อสนับสนุนการขึ้นทะเบียน โดยยื่นรายงานการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของ Pregabalin Capsules 50 mg และ Pregabalin Capsules 300 mg ซึ่งเป็นความแรงสูงสุดที่มีสูตรส่วนประกอบเป็นสัดส่วนกัน (ความแรง 300 mg นั้นขอขึ้นทะเบียนที่ประเทศเยอรมัน แต่ไม่ได้ขอขึ้นทะเบียนที่ประเทศไทย) นอกจากนี้ยังมีรายงานการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูล (biowaiver) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง ASEAN Guideline for the Conduct of Bioequivalence Studies ผู้รับอนุญาตฯ ได้ทำการศึกษาการละลาย (dissolution) ของตัวยาสำคัญ ผลิตภัณฑ์ทดสอบ Pregabalin Teva ผลิตภัณฑ์อ้างอิง และอ้างอิงข้อมูลการซึมผ่านเซลล์ (permeability) ของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์เข้าเงื่อนไขตามเกณฑ์ BCS class 1 – based biowaiver

ส่วนที่ 6: แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan)

ผู้รับอนุญาตฯ ได้ยื่น EU Risk Management Plan เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา มีประเด็นความปลอดภัย (safety concern) สรุปได้ดังนี้

Important identified risks

- Weight gain
- Peripheral oedema and oedema-related events
- Dizziness, somnolence, loss of consciousness, syncope and potential for accidental injury
- Discontinuation effects
- Drug interactions (lorazepam, ethanol, and CNS depressants)
- Euphoria
- Hypersensitivity and allergic reactions
- Congestive heart failure
- Vision-related events
- Abuse, misuse and drug dependence

Important potential risks

- Haemangiosarcoma
- Suicidality
- Off-label use in paediatric patients
- Medication error with pregabalin oral solution

Missing information

- Pregnancy and lactation

สรุปผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan evaluation)

Pregabalin Teva จัดเป็นผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงระดับ 4 ตามหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง (Risk-Based Approach SMP) โดยประกาศสำนักงานฯ ณ วันที่ 9 ตุลาคม 2560 ซึ่งมีมาตรการติดตามความปลอดภัยโดยการส่งรายงานความปลอดภัยแบบ mandatory spontaneous ADR reporting

กำหนดให้ผู้รับอนุญาตฯ ลงนามคำรับรองสำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยออกตามข้อ 6(2) แห่งกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 และมีแผนการจัดการความเสี่ยง สรุปดังนี้

1. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาของผู้บริโภค และรายงานผลภายในไม่เกิน 12 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
2. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา โดยรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) และปัญหาจากการใช้ยาด้านอื่นๆ (other drug related problems) จากการใช้ยา

ผลการประเมินฉลากตามข้อกำหนดกฎหมาย (Labeling evaluation)

ฉลากยา (Labeling)

ผู้รับอนุญาตฯ ได้จัดทำฉลากยาไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็นฉลากบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) และฉลากยา บนบลิสเตอร์ (BLISTER) แสดงรายละเอียดเป็นไปตามข้อกำหนดในพระบัญญัติฯ และหลักเกณฑ์ฯ แบบ ASEAN Harmonization (ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 26 ธันวาคม 2551) ภาคผนวก 3 เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization สรุปได้ดังนี้

ฉลากบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

ข้อ	ข้อกำหนด	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อยา (Product name)	✓	✓
2	รูปแบบ (Dosage form)	✓	✓
3	ชื่อของตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))	✓	✓
4	ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))	✓	✓
5	รุ่นการผลิต (Batch number)	✓	✓
6	วันผลิต (Manufacturing date)	✓	✓
7	วันสิ้นอายุ (Expiration date)	✓	✓
8	วิธีการให้ยา (Route of Administration)	✓	✓
9	สภาวะการเก็บรักษา (Storage condition)	✓	✓
10	เลขทะเบียน (Country's Registration Number)	✓	✓
11	ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาตฯ (Name and address of MAH)	✓	✓
12	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตในต่างประเทศ (ในกรณีนำเข้าหรือสั่งฯ เข้ามาฯ) (Name and address of manufacturer)	✓	✓
13	ข้อความพิเศษบนฉลาก (Special labeling)	✓	✓
14	ปริมาณยาที่แนะนำในแต่ละวันสำหรับยาวิตามินและเกลือแร่ (Recommended Daily Allowance)	n/a	n/a

ข้อ	ข้อกำหนด	มี	ความเหมาะสม
15	คำเตือนตามประกาศฯ (Warning)	✓	✓ ⁹
16	ขนาดบรรจุ (Pack sizes)	✓	✓

หมายเหตุ

✓ หมายถึง มีตามข้อกำหนด หรือมีความเหมาะสม

n/a หมายถึง ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาบนปลีสเตอร์ (BLISTER)

ข้อ	ข้อกำหนด	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อยา (Product name)	✓	✓
2	ชื่อตัวยาสำคัญ (Name of Active Ingredient(s))	✓	✓
3	ความแรงของตัวยาสำคัญ (Strength of Active ingredient(s))	✓	✓
4	รุ่นการผลิต (Batch number)	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ (Expiration date)	✓	✓
6	ชื่อ/สัญลักษณ์ของผู้ผลิต/เจ้าของผลิตภัณฑ์/ผู้รับอนุญาตฯ (country specific)	-	-
7	เลขทะเบียนตำรับยา (Country's Registration Number) (country specific)	-	-

หมายเหตุ

✓ หมายถึง มีตามข้อกำหนด หรือมีความเหมาะสม

- หมายถึง ไม่แสดง

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (Patient information leaflet evaluation)

เอกสารกำกับยา Pregabalin Teva 25, 50, 75 และ 150 ใช้รูปแบบข้อมูลยาสำหรับประชาชน (patient information leaflet) ผลการพิจารณาข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้ป่วยควรปฏิบัติในการใช้ยานี้ แต่ควรมีการทดสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (user testing) ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา ลงวันที่ 3 ก.ค. 2556 และแนวทางฯ ที่ประกาศโดยกองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ พฤษภาคม 2562 จึงกำหนดให้ผู้รับอนุญาตฯ ให้คำรับรองว่าจะทำ user testing ของเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนที่ได้รับอนุมัติ และยื่นผลการทดสอบภายใน 12 เดือน หลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ผลการประเมินเอกสารกำกับยา (Package insert evaluation)

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พบว่าข้อมูลที่สรุปมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปข้อมูลสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ เพื่อให้การใช้ยาถูกต้องและสมเหตุสมผล

ภาพรวมการประเมินประโยชน์และความเสี่ยง (Overall benefit/risk assessment)

จากรายงานผลการประเมินตำรับยาสามัญ Pregabalin Teva ในต่างประเทศ (Pregabalin AbZ 25/50/75/100/150/200/225/300 mg Hartkapseln) รายงานการศึกษา Biowaiver และรายงานการศึกษาชีวสมมูลของ Pregabalin ในต่างประเทศ ผู้ประเมินได้วิเคราะห์ผลการประเมินร่วมกับข้อมูลและวารสารทางวิชาการ สรุปได้ว่าตำรับยา Pregabalin Teva ทั้ง 4 ความแรง (25,

⁹ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือน ฉบับที่ 51 ประกาศ ณ วันที่ 29 พฤศจิกายน 2555

50, 75 และ 150 mg) มีสูตรตำรับ กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่มีมาตรฐานเชื่อถือได้ โดยมีชีวสมมูลกับยาต้นแบบ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ดังนี้

- ใช้รักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท
- ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักมาตรฐานในการรักษาโรคลมชักในผู้ใหญ่
- ใช้รักษาโรควิตกกังวลทั่วไปในผู้ใหญ่
- ใช้สำหรับการรักษาอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น

โดยมีประโยชน์เหนือความเสี่ยง ควรอนุมัติทะเบียนตำรับยาเป็นยาอันตราย โดยมีเงื่อนไข คือ ดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยง สรุปดังนี้

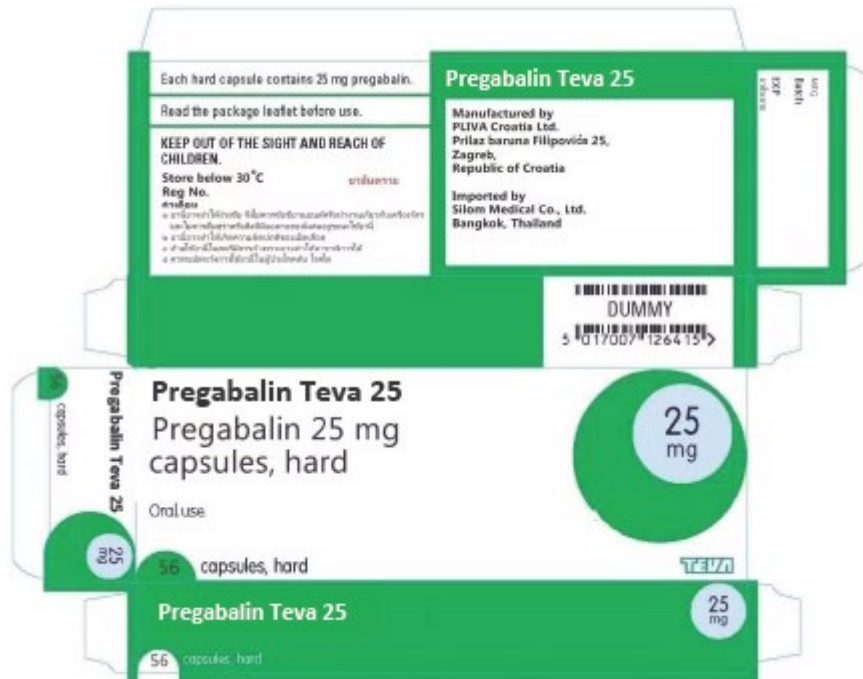
1. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาของผู้บริโภค และรายงานผลภายในไม่เกิน 12 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
2. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา โดยรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) และปัญหาจากการใช้ยาด้านอื่นๆ (other drug related problems) จากการใช้ยา

ภาคผนวก
(Appendix)

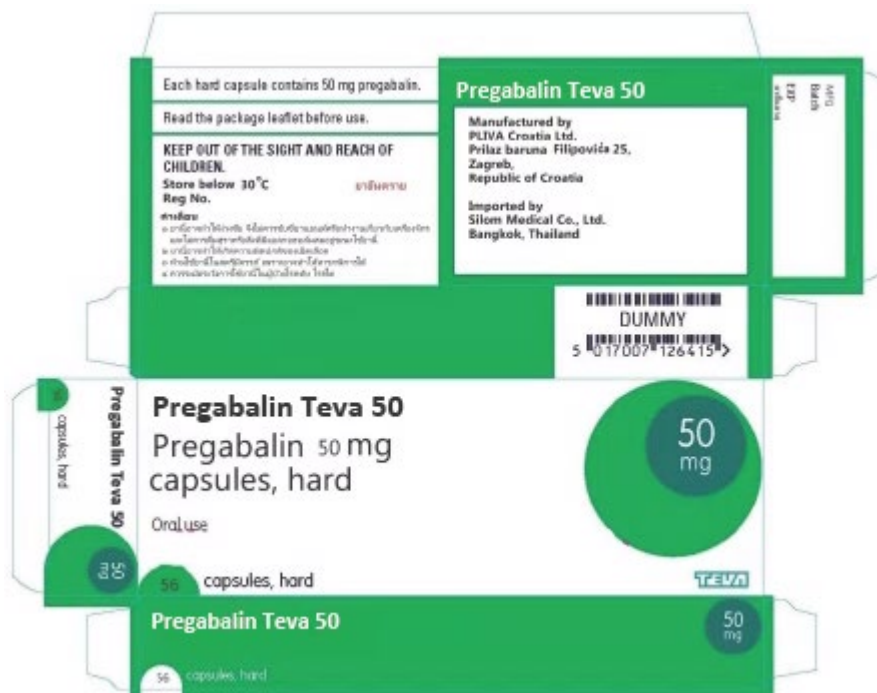
ภาคผนวกที่ 1
ฉลากยา (Label)

ฉลากกล่องบรรจุยา (เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

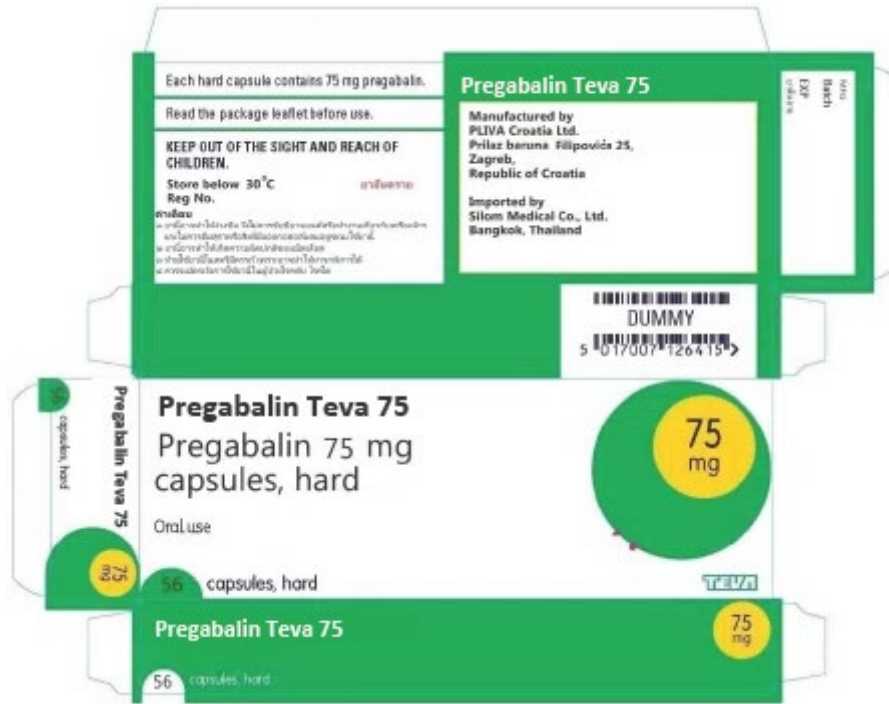
Pregabalin Teva 25



Pregabalin Teva 50



Pregabalin Teva 75



Pregabalin Teva 150

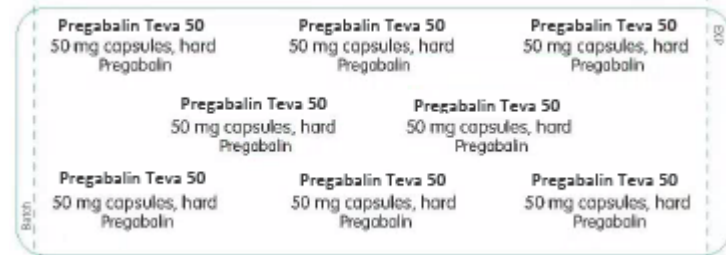


ฉลากแผง (เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

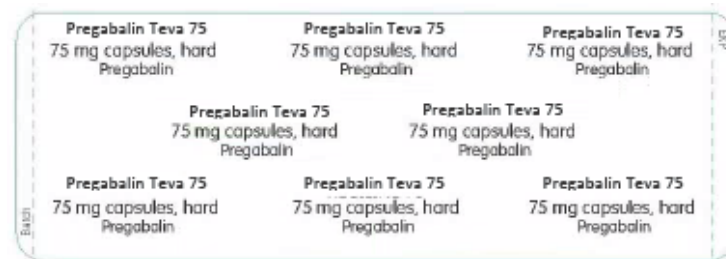
Pregabalin Teva 25



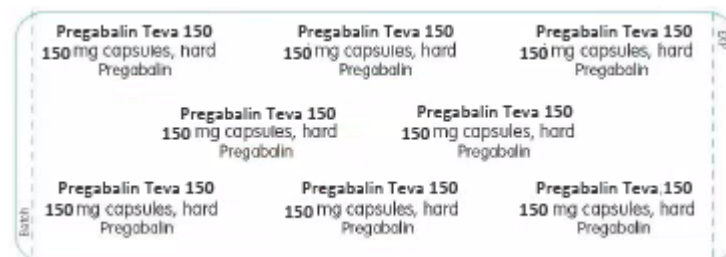
Pregabalin Teva 50



Pregabalin Teva 75



Pregabalin Teva 150



<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>พริกามาลินชนิดแคปซูล ความแรง 25, 50, 75, 150 มิลลิกรัม</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-top: 5px;"> <p>1. ยานี้คืออะไร</p> </div> <p>1.1 ยานี้มีชื่อว่าอะไร</p> <ul style="list-style-type: none"> ยานี้มีชื่อว่าพริกามาลิน (pregabalin) เป็นยาในกลุ่มที่มีโครงสร้างคล้ายสารสื่อประสาทในสมอง มีชื่อการค้า Pregabalin Teva 25 (พริกามาลิน เทวา 25) Pregabalin Teva 50 (พริกามาลิน เทวา 50) Pregabalin Teva 75 (พริกามาลิน เทวา 75) และ Pregabalin Teva 150 (พริกามาลิน เทวา 150) <p>1.2 ยานี้ใช้เพื่ออะไร</p> <p>ยานี้ใช้เพื่อรักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท โรคลมชัก โรควิตกกังวลทั่วไป กลุ่มอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> <p>3. วิธีใช้ยา</p> </div> <p>3.1 ขนาดและวิธีใช้</p> <ul style="list-style-type: none"> ควรใช้ยาตามคำแนะนำของแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น เพราะขนาดและระยะเวลาในการใช้ยานี้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค แพทย์อาจให้กินยานี้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง และควรกินยาในเวลาเดียวกันในแต่ละวัน กินยานี้ก่อนอาหารหรือกินหลังอาหารก็ได้ <p>3.2 หากลืมกินยา ควรทำอย่างไร</p> <ul style="list-style-type: none"> ให้กินยาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าใกล้เวลาของมื้อต่อไป ให้รอกินยาของมื้อต่อไป และห้ามกินยาเพิ่มเป็น 2 เท่า <p>3.3 ถ้ากินยานี้เกินขนาดที่แนะนำ ควรทำอย่างไร</p> <ul style="list-style-type: none"> หากมีอาการผิดปกติที่รุนแรง เช่น ง่วงซึม มึนงง กระสับกระส่าย และกระวนกระวาย เป็นต้น ให้รีบนำส่งโรงพยาบาลทันที และนำกล่องยาดัดตัวไปด้วย 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> <p>5. อันตรายที่อาจเกิดจากยา</p> </div> <p>5.1 อาการที่ต้องหยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที</p> <ul style="list-style-type: none"> ลมพิษ บวมที่ใบหน้า เปลือกตาริมฝีปาก หน้ามืด เป็นลม แน่นหน้าอก หายใจลำบาก ผื่นแดง ตุ่มพอง ผิวหนังหลุดลอก มีฝ้าตามผิวหนังหรือเลือดออกผิปกติ สายตามัวชั่วคราว เห็นภาพซ้อน มีความคิดฆ่าตัวตาย เจ็บคอ มีไข้ มีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ หัวใจเต้นผิดปกติ เลือดออกง่าย มีฝ้าเลือด เลือดไหลแล้วหยุดยาก <p style="text-align: center;">"ให้หยุดยาแล้วรีบไปพบแพทย์ทันที"</p> <p>5.2 อาการที่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์ทันที</p> <ul style="list-style-type: none"> ปวดหัว มึนงง ง่วงนอนผิดปกติ เดินเซ พูดไม่ชัด หลงๆลืมๆ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง ท้องผูก บวมตามแขนขา อยากอาหาร และน้ำหนักเพิ่ม <p style="text-align: center;">"ไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ถ้ามีอาการรุนแรงให้ไปพบแพทย์"</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> <p>2. ข้อควรระวังก่อนใช้ยา</p> </div> <p>2.1 ห้ามใช้ยานี้เมื่อไร</p> <ul style="list-style-type: none"> เคยแพ้ยานี้หรือส่วนประกอบของยานี้ <p>2.2 ข้อควรระวังเมื่อใช้ยานี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร หากท่านเป็นโรคหัวใจล้มเหลว หรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจ ปรึกษาแพทย์ ถ้ากำลังตั้งท้องหรือให้นมลูก ยานี้อาจเสริมฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ และยาลดแรงขับแปม ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกัน <p>ไม่ควรกินยานี้ร่วมกับยาออกซีโคโดน เพราะอาจทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ยาได้</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> <p>4. ข้อควรปฏิบัติระหว่างใช้ยา</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ระมัดระวังการขับขี่ยานยนต์ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลหรือทำกิจกรรมที่เสี่ยงต่อการผลัดตกจากที่สูงเพราะยานี้อาจทำให้มีมึนงงหรือง่วงนอนได้ ผู้ป่วยบางรายที่เป็นเบาหวาน อาจมีน้ำหนักขึ้นระหว่างใช้ยานี้ แนะนำให้พบแพทย์เพื่อปรับขนาดยาเบาหวาน ผู้สูงอายุต้องระวังอุบัติเหตุเพราะยานี้อาจทำให้มีมึนงงหรือง่วงนอนได้ อย่าหยุดยาเอง เพราะการเลิกกินยากะทันหัน อาจทำให้มีอาการชักได้ 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> <p>6. ควรเก็บยานี้อย่างไร</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> เก็บยาไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา เก็บยาในที่แห้ง ปล่อยให้โดนแสงโดยตรง โดยทั่วไป ควรเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ไม่เก็บยาในที่ร้อนหรือชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว ควรแกะยาเมื่อกินในแต่ละครั้งเท่านั้น ห้ามแกะยาออกจากแผงก่อน เพราะยาอาจเสียได้ เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

7. ลักษณะและส่วนประกอบของยานี้

ยานี้มีตัวยาพริกาบาลิน มี 4 ความแรง ดังนี้
 ขนาด 25 มิลลิกรัม เป็นแคปซูลสีขาวนวลขุ่น
 พิมพ์เลข 25 สีดำ

ขนาด 50 มิลลิกรัม เป็นแคปซูลสีขาวนวลขุ่น
 พิมพ์เลข 50 สีดำ รอบแคปซูลมีเส้นวงแหวนสีดำ

- ขนาด 75 มิลลิกรัม เป็นแคปซูลสีขาวนวล-ชมพู
 พิมพ์เลข 75 สีดำ
- ขนาด 150 มิลลิกรัม เป็นแคปซูลสีขาวนวลขุ่น
 พิมพ์เลข 150 สีดำ

ส่วนประกอบในตำรับ: แมนนิทอล, พรีเจลาติโนซ์เมซ
 สตาร์ช, ทัลก์, โททาเนียมไดออกไซด์, เจลาติน, ไอรอน
 ออกไซด์ สีเหลือง, เซลแล็ก, โพรพิลีนไกลคอล, ไอรอน
 ออกไซด์ สีดำ, โปแทสเซียม ไฮดรอกไซด์, ไอรอน
 ออกไซด์ สีแดง (เฉพาะพริกาบาลิน ขนาด 75 มิลลิกรัม)

ผู้ผลิต: PLIVA Croatia Ltd.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republic of
 Croatia

ผู้นำเข้า: บริษัท สิลมการแพทย์ จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

เอกสารนี้ปรับปรุงครั้งสุดท้ายเมื่อ: 7 พฤศจิกายน 2562

เอกสารนี้เป็นข้อมูลโดยย่อ
 หากมีข้อสงสัยให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pregabalin Teva 25, Pregabalin Teva 50, Pregabalin Teva 75, Pregabalin Teva 150

Pregabalin 25, 50, 75 and 150 mg Capsules, Hard

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule, hard contains contains 25, 50, 75 and 150 mg of pregabalin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard.

pregabalin 25 mg:

Ivory opaque capsules imprinted by black sign 25 on capsule body, filled with white to off white, granulated powder.

pregabalin 50 mg:

Ivory opaque capsules imprinted by radial black band on capsule cap and black sign 50 and radial black band on capsule body, filled with white to off white, granulated powder.

pregabalin 75 mg:

Opaque capsules with pink cap and ivory body imprinted by black sign 75, filled with white to off white, granulated powder.

pregabalin 150 mg:

Ivory opaque capsules imprinted by black sign 150 on capsule body, filled with white to off white, granulated powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Neuropathic pain

Pregabalin Teva is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults.

Epilepsy

Pregabalin Teva is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary

generalisation.

Generalised Anxiety Disorder

Pregabalin Teva is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.

Fibromyalgia

Pregabalin Teva is indicated for the management of fibromyalgia.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.

Neuropathic pain

Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses.

Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval.

Epilepsy

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses.

Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Generalised Anxiety Disorder

The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly.

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week the dose may be increased to 450 mg per day. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Fibromyalgia

The usual dose range for most patients is 300 mg to 400 mg per day given in two divided doses. Some patients may derive additional benefit at 600 mg per day. Dosing should begin at 75 mg two times a day (150 mg/day) and may be increased to 150 mg two times a day (300 mg/day) within 1 week based on efficacy and tolerability. Patients who do not experience sufficient benefit with 300 mg/day may be further increased to 225 mg two times a day (450 mg/day). If needed, in some patients, based on individual response and tolerability, the dose may be increased to maximum dosage of 600 mg/day after an additional week.

Discontinuation of pregabalin

In accordance with current clinical practice, if pregabalin has to be discontinued it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication (see sections 4.4 and 4.8).

Patients with renal impairment

Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged active substance.

As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2), dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CLcr), as indicated in Table 1 determined using the following formula:

$$\text{CLcr (mL/min)} = [(1.23 \times [140 - \text{age (years)}]) \times \text{weight (kg)}] / \text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/L})$$

(x 0.85 for female patients)

Pregabalin is removed effectively from plasma by haemodialysis (50% of active substance in 4 hours). For patients receiving haemodialysis, the pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function.

In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4 hour haemodialysis treatment (see Table 1).

Table 1. Pregabalin dose adjustment based on renal function

Creatinine clearance (CLcr) (mL/min)	Total pregabalin daily dose *		Dose regimen
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	
≥ 60	150	600	BID or TID
≥30 - <60	75	300	BID or TID
≥15 - <30	25 – 50	150	Once Daily or BID
< 15	25	75	Once Daily
Supplementary dosage following haemodialysis (mg)			
	25	100	Single dose+

TID = Three divided doses

BID = Two divided doses

* Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/dose

+ Supplementary dose is a single additional dose

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly (over 65 years of age) population

Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function (see patients with renal impairment).

Paediatric population

The safety and efficacy of pregabalin in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1, 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Pregabalin Teva may be taken with or without food.

Pregabalin Teva is for oral use only.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Diabetic patients

In accordance with current clinical practice, some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products.

Hypersensitivity reactions

There have been reports in the postmarketing experience of hypersensitivity reactions, including cases of angioedema. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur.

Dizziness, somnolence, loss of consciousness, confusion, and mental impairment

Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. There have also been post-marketing reports of loss of consciousness, confusion and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal product.

Vision-related effects

In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. In the clinical studies where ophthalmologic testing was conducted, the incidence of visual acuity reduction and visual field changes was greater in pregabalin-treated patients than in placebo-treated patients; the incidence of fundoscopic changes was greater in placebo-treated patients (see section 5.1).

In the post-marketing experience, visual adverse reactions have also been reported, including loss of vision, visual blurring or other changes of visual acuity, many of which were transient.

Discontinuation of pregabalin may result in resolution or improvement of these visual symptoms.

Renal failure

Cases of renal failure have been reported and in some cases discontinuation of pregabalin did show reversibility of this adverse reaction.

Withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products

There are insufficient data for the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on pregabalin.

Withdrawal symptoms

After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Convulsions, including status epilepticus and grand mal convulsions, may occur during pregabalin use or shortly after discontinuing pregabalin.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related.

Congestive heart failure

There have been post-marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic indication. Pregabalin should be used with caution in these patients. Discontinuation of pregabalin may resolve the reaction.

Treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury

In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, central nervous system adverse reactions and especially somnolence was increased. This may be attributed to an additive effect due to concomitant medicinal products (e.g. anti-spasticity medicinal products) needed for this condition. This should be considered when prescribing pregabalin in this condition.

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomized placebo controlled studies of anti-epileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for pregabalin.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

Reduced lower gastrointestinal tract function

There are post-marketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g., intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medicinal products that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics. When pregabalin and opioids will be used in combination, measures to prevent constipation may be considered (especially in female patients and elderly).

Misuse, abuse potential or dependence

Cases of misuse, abuse and dependence have been reported. Caution should be exercised in patients with a history of substance abuse and the patient should be monitored for symptoms of pregabalin misuse, abuse or dependence (development of tolerance, dose escalation, drug-seeking behaviour have been reported).

Encephalopathy

Cases of encephalopathy have been reported, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (<2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism in vitro, and is not bound to plasma proteins, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.

In vivo studies and population pharmacokinetic analysis

Accordingly, in in vivo studies no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance.

Oral contraceptives, norethisterone and/or ethinyl oestradiol

Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl oestradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance.

Central nervous system influencing medical products

Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. In controlled clinical trials, multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. In the postmarketing experience, there are reports of respiratory failure and coma in patients taking pregabalin and other central nervous system (CNS) depressant medicinal products. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.

Interactions and the elderly

No specific pharmacodynamic interaction studies were conducted in elderly volunteers. Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

As the potential risk for humans is unknown, effective contraception must be used in women of childbearing potential.

Pregnancy

There are no adequate data from the use of pregabalin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown.

Pregabalin Teva should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).

Breast-feeding

Pregabalin is excreted into human milk (see section 5.2). The effect of pregabalin on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue pregabalin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no clinical data on the effects of pregabalin on female fertility.

In a clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment, there were no effects on sperm motility.

A fertility study in female rats has shown adverse reproductive effects. Fertility studies in male rats have shown adverse reproductive and developmental effects. The clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pregabalin Teva may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Pregabalin Teva may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines.

Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

4.8 Undesirable effects

The pregabalin clinical programme involved over 8900 patients who were exposed to pregabalin, of whom over 5600 were in double-blind placebo controlled trials. The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity. In all controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12% for patients receiving pregabalin and 5% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence.

In table 2 below all adverse reactions, which occurred at an incidence greater than placebo and in more than one patient, are listed by class and frequency (very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and/or concomitant medicinal products.

In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, CNS adverse reactions and especially somnolence was increased (see section 4.4).

Additional reactions reported from post-marketing experience are included in italics in the list below.

Table 2. Pregabalin adverse drug reactions

System Organ Class	Adverse drug reactions
Infections and infestations	
Common	Nasopharyngitis
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	Neutropenia
Immune system disorders	
Uncommon	Hypersensitivity
Rare	Angioedema, allergic reaction
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Appetite increased
Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia

Psychiatric disorders Common Uncommon Rare	Euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, libido decreased Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, elevated mood, aggression, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy Disinhibition
Nervous system disorders Very Common Common Uncommon Rare	Dizziness, somnolence, headache Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hypoaesthesia, sedation, balance disorder, lethargy Syncope, stupor, myoclonus, loss of consciousness, psychomotor hyperactivity, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, mental impairment, speech disorder, hyporeflexia, hyperaesthesia, burning sensation, ageusia, malaise Convulsions, parosmia, hypokinesia, dysgraphia
Eye disorders Common Uncommon Rare	Vision blurred, diplopia Peripheral vision loss, visual disturbance, eye swelling, visual field defect, visual acuity reduced, eye pain, asthenopia, photopsia, dry eye, lacrimation increased, eye irritation Vision loss, keratitis, oscillopsia, altered visual depth perception, mydriasis, strabismus, visual brightness
Ear and labyrinth disorders Common Uncommon	Vertigo Hyperacusis
Cardiac disorders Uncommon Rare	Tachycardia, atrioventricular block first degree, sinus bradycardia, congestive heart failure QT prolongation, sinus tachycardia, sinus arrhythmia
Vascular disorders Uncommon	Hypotension, hypertension, hot flushes, flushing, peripheral coldness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	

Uncommon	Dyspnoea, epistaxis, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring, nasal dryness
Rare	Pulmonary oedema, throat tightness
Gastrointestinal disorders	
Common	Vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, flatulence, abdominal distension, dry mouth
Uncommon	Gastrooesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, hypoaesthesia oral
Rare	Ascites, pancreatitis, swollen tongue, dysphagia
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Rash papular, urticaria, hyperhidrosis, pruritus
Rare	Stevens Johnson syndrome, cold sweat
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Muscle cramp, arthralgia, back pain, pain in limb, cervical spasm
Uncommon	Joint swelling, myalgia, muscle twitching, neck pain, muscle stiffness
Rare	Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria
Rare	Renal failure, oliguria, urinary retention
Reproductive system and breast disorders	
Common	Erectile dysfunction
Uncommon	Sexual dysfunction, ejaculation delayed, dysmenorrhoea, breast pain
Rare	Amenorrhoea, breast discharge, breast enlargement, gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	
Common	Oedema peripheral, oedema, gait abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue
Uncommon	Generalised oedema, face oedema, chest tightness, pain, pyrexia, thirst, chills, asthenia
Investigations	
Common	Weight increased
Uncommon	Blood creatine phosphokinase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood glucose increased, platelet count decreased, blood creatinine increased, blood potassium decreased, weight decreased
Rare	White blood cell count decreased

After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following reactions have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related.

Paediatric population

The pregabalin safety profile observed in two paediatric studies (pharmacokinetic and tolerability study, n=65; 1 year open label follow on safety study, n=54) was similar to that observed in the adult studies (see sections 4.2, 5.1, 5.2).

4.9 Overdose

In the post-marketing experience, the most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusional state, agitation, and restlessness.

In rare occasions, cases of coma have been reported.

Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 4.2 Table 1).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX16.

The active substance, pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid).

Mechanism of action

Pregabalin binds to an auxiliary subunit ($\alpha 2\text{-}\delta$ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system.

Clinical Efficacy and safety

Neuropathic pain

Efficacy has been shown in trials in diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia and spinal cord injury.

Efficacy has not been studied in other models of neuropathic pain.

Pregabalin has been studied in 10 controlled clinical trials of up to 13 weeks with twice a day dosing (BID) and up to 8 weeks with three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

In clinical trials up to 12 weeks for both peripheral and central neuropathic pain, a reduction in pain was seen by week 1 and was maintained throughout the treatment period.

In controlled clinical trials in peripheral neuropathic pain 35% of the pregabalin treated patients and 18% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score. For patients not experiencing somnolence, such an improvement was observed in 33% of patients treated with pregabalin and 18% of patients on placebo. For patients who experienced somnolence the responder rates were 48% on pregabalin and 16% on placebo.

In the controlled clinical trial in central neuropathic pain 22% of the Pregabalin treated patients and 7% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score.

Epilepsy

Adjunctive Treatment

Pregabalin has been studied in 3 controlled clinical trials of 12 week duration with either twice a day dosing (BID) or three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

A reduction in seizure frequency was observed by Week 1.

Paediatric population

The efficacy and safety of pregabalin as adjunctive treatment for epilepsy in paediatric patients below the age of 12 and adolescents has not been established. The adverse events observed in a pharmacokinetic and tolerability study that enrolled patients from 3 months to 16 years of age (n=65) were similar to those observed in adults. Results of a 1 year open label safety study in 54 paediatric patients from 3 months to 16 years of age with epilepsy indicate that the adverse events of pyrexia and upper respiratory infections were observed more frequently than in adult studies (see sections 4.2, 4.8 and 5.2)

Monotherapy (newly diagnosed patients)

Pregabalin has been studied in 1 controlled clinical trial of 56 week duration with twice a day dosing (BID). Pregabalin did not achieve non-inferiority to lamotrigine based on the 6-month seizure freedom endpoint. Pregabalin and lamotrigine were similarly safe and well tolerated.

Generalised Anxiety Disorder

Pregabalin has been studied in 6 controlled trials of 4-6 week duration, an elderly study of 8 week duration and a long-term relapse prevention study with a double blind relapse prevention phase of 6 months duration.

Relief of the symptoms of GAD as reflected by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was observed by Week 1.

In controlled clinical trials (4-8 week duration) 52% of the pregabalin treated patients and 38% of the patients on placebo had at least a 50% improvement in HAM-A total score from baseline to endpoint.

In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing.

Ophthalmologic testing (including visual acuity testing, formal visual field testing and dilated fundoscopic examination) was conducted in over 3600 patients within controlled clinical trials. In these patients, visual acuity was reduced in 6.5% of patients treated with pregabalin, and 4.8% of placebo-treated patients. Visual field changes were detected in 12.4% of pregabalin-treated, and 11.7% of placebo-treated patients. Fundoscopic changes were observed in 1.7% of pregabalin-treated and 2.1% of placebo-treated patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.

Absorption

Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be $\geq 90\%$ and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours.

However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.

Distribution

In preclinical studies, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.

Biotransformation

Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of pregabalin S-enantiomer to the R-enantiomer.

Elimination

Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2 Renal impairment). Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

Linearity/non-linearity

Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (<20%). Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.

Gender

Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of pregabalin.

Renal impairment

Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis (following a 4 hour haemodialysis treatment plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

Hepatic impairment

No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. Since pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter pregabalin plasma concentrations.

Paediatric population

Pregabalin pharmacokinetics were evaluated in paediatric patients with epilepsy (age groups: 1 to 23 months, 2 to 6 years, 7 to 11 years and 12 to 16 years) at dose levels of 2.5, 5, 10 and 15 mg/kg/day in a pharmacokinetic and tolerability study.

After oral administration of pregabalin in paediatric patients in the fasted state, in general, time to reach peak plasma concentration was similar across the entire age group and occurred 0.5 hours to 2 hours postdose.

Pregabalin C_{max} and AUC parameters increased in a linear manner with increasing dose within each age group. The AUC was lower by 30% in paediatric patients below a weight of 30 kg due to an increased body weight adjusted clearance of 43% for these patients in comparison to patients weighing ≥ 30 kg.

Pregabalin terminal half-life averaged about 3 to 4 hours in paediatric patients up to 6 years of age, and 4 to 6 hours in those 7 years of age and older.

Population pharmacokinetic analysis showed that creatinine clearance was a significant covariate of pregabalin oral clearance, body weight was a significant covariate of pregabalin apparent oral volume of distribution, and these relationships were similar in paediatric and adult patients.

Pregabalin pharmacokinetics in patients younger than 3 months old have not been studied (see sections 4.2, 4.8 and 5.1).

Elderly (over 65 years of age)

Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age related compromised renal function (see section 4.2 Table 1).

Breast-feeding mothers

The pharmacokinetics of 150 mg pregabalin given every 12 hours (300 mg daily dose) was evaluated in 10 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. Lactation had little to no influence on pregabalin pharmacokinetics. Pregabalin was excreted into breast milk with average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated infant dose from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 mL/kg/day) of women receiving 300 mg/day or the maximum dose of 600 mg/day would be 0.31 or 0.62 mg/kg /day, respectively. These estimated doses are approximately 7% of the total daily maternal dose on a mg/kg basis.

5.3 Preclinical safety data

In conventional safety pharmacology studies in animals, pregabalin was welltolerated at clinically relevant doses. In repeated dose toxicity studies in rats and monkeys CNS effects were observed, including hypoactivity, hyperactivity and ataxia. An increased incidence of retinal atrophy commonly observed in aged albino rats was seen after long term exposure to pregabalin at exposures ≥ 5 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose.

Pregabalin was not teratogenic in mice, rats or rabbits. Foetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures sufficiently above human exposure. In prenatal/postnatal toxicity studies, pregabalin induced offspring developmental toxicity in rats at exposures >2 times the maximum recommended human exposure.

Adverse effects on fertility in male and female rats were only observed at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure. Adverse effects on male reproductive organs and sperm parameters were reversible and occurred only at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure or were associated with spontaneous degenerative processes in male reproductive organs in the rat. Therefore the effects were considered of little or no clinical relevance.

Pregabalin is not genotoxic based on results of a battery of in vitro and in vivo tests.

Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice. No tumours were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day. In mice, no increased incidence of tumours was found at exposures similar to the mean human exposure, but an increased incidence of haemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumour formation in mice involves platelet changes and associated endothelial cell proliferation. These platelet changes were not present in rats or in humans based on short term and limited long term clinical data. There is no evidence to suggest an associated risk to humans.

In juvenile rats the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult rats. However, juvenile rats are more sensitive. At therapeutic exposures, there was evidence of CNS clinical signs of hyperactivity and bruxism and some changes in growth (transient body weight gain suppression). Effects on the oestrus cycle were observed at 5-fold the human therapeutic exposure. Reduced acoustic startle response was observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure at >2 times the human therapeutic exposure. Nine weeks after exposure, this effect was no longer observable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsules content:

Mannitol

Pregelatinised maize starch

Talc

Capsules shell:

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172) (Pregabalin Teva 75 only)

Printing Ink:

Shellac

Propylene Glycol

Black Iron Oxide (E172)

Potassium Hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Pregabalin Teva 25: 2 years

Pregabalin Teva 50: 2 years

Pregabalin Teva 75: 3 years

Pregabalin Teva 150: 3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister pack (Alu/PVC) 7, 14 capsules per blister and 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12 blisters per carton

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Silom Medical Co., Ltd. Bangkok, Thailand

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Pregabalin Teva 25:

Pregabalin Teva 50:

Pregabalin Teva 75:

Pregabalin Teva 150:

9. Date of authorization

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

5/8/2019