

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 25 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 25 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Lys gulbrun uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uændret i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### *In-vivo* forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytksekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	



Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarvskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgspatienter med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgspatienter, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgspatienter, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af de forsøgspatienter, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet funduskopi) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser.

Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptions hastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30 % og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98 % af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9 % af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasma clearance og renal clearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkelt-dosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50 %). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{\max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

### Ældre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betraget som værende af ringe eller ingen

klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud af beholderen: 6 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-beholder med PP-skruelåg.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.  
Blisterpakninger (enkeltdosis). 56 x 1, 84 x 1 eller 100 x 1 hårde kapsler.  
Beholderpakninger: 200 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 50 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 50 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Lysegul uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.



### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillægsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemedler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphe, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytssekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.



I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % hos de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved ”Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30 % og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98 % af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9 % af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50 %). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betraget som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud af beholderen: 6 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-beholder med PP-skruelåg.

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blisterpakninger (enkeltdosis): 84 x 1 hårde kapsler.

Beholderpakninger: 200 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Rød uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med



pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uændret i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemedler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælk (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytksekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Erekttil dysfunktion.
Ikke almindelig	Seksual dysfunktion, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, vægttab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved ”Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30 % og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98 % af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9 % af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50 %). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population



Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud af beholderen: 6 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-beholder med PP-skruelåg

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Blisterpakninger (enkeltdosis): 14 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eller 210 x 1 (3 x 70) hårde kapsler.  
Beholderpakninger: 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/018-033

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 100 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 100 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Rød uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede



maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykkiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytksekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescor, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30% og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98% af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9% af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50%). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betraget som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blisterpakninger (enkelt-dosis): 84 x 1 eller 100 x 1 hårde kapsler.



Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/034-041

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvid uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemedler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spyttsekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	



Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarvskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30 % og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98 % af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9 % af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50 %). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud af beholderen: 6 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-beholder med PP-skruelåg.

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Blisterpakninger (enkeltdosis): 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eller 210 x 1 (3 x 70) hårde kapsler.

Beholderpakninger: 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/042-056

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 200 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 200 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Lys orange uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.



### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spyttsekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.



I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30% og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98% af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9% af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50%). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 21, 28, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blisterpakninger (enkelt-dosis): 84 x 1 eller 100 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/057-062

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 225 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 225 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Lys orange uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med



pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontræceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontræceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemedler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede

maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjælden	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spyttsekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

Organklasse	Bivirkning
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Erektile dysfunktion.
Ikke almindelig	Seksuel dysfunktion, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenoré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65 og 1 års åbent opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarvskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år, indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30% og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98% af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9% af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50%). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population



Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

#### Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 14, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/063-068

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Rød uigennemsigtig overdel og lys gulbrun uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Neuropatiske smerter

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz er indiceret som supplerende behandling til voksne med refraktære partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

#### Generaliseret angst

Pregabalin Sandoz er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på enten 2 eller 3 doser.

#### *Neuropatiske smerter*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg dagligt, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 600 mg dagligt efter yderligere 7 dage.

#### *Epilepsi*

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Den maksimale dosis på 600 mg dagligt kan nås efter yderligere 7 dage.

#### *Generaliseret angst*

Dosis er 150-600 mg dagligt fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigt revurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg dagligt. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til 450 mg dagligt. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på 600 mg dagligt.

### Seponering af pregabalin

Hvis pregabalin skal seponeres, anbefales det at lade seponeringen ske gradvist over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen og i overensstemmelse med gældende klinisk praksis (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin udskilles fra det systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Da pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance. Disse fremgår af tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ for kvindelige patienter})$$

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50 % af lægemiddelstoffet på 4 timer). Hos patienter, der er i hæmodialysebehandling, skal den daglige dosis af pregabalin justeres i forhold til nyrefunktionen. Udover den daglige dosis, skal supplerende dosis gives umiddelbart efter hver 4. times hæmodialysebehandling (se tabel 1).

**Tabel 1. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion**

Kreatininclearance (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dosis pregabalin *		Dosisinterval
	Startdosis (mg/døgn)	Maksimal dosis (mg/døgn)	
≥ 60	150	600	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 30 - < 60	75	300	Fordelt på 2 eller 3 daglige doser
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 gang dagligt eller fordelt på 2 daglige doser
< 15	25	75	1 gang dagligt
Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg)			
	25	100	Engangsdosis <sup>+</sup>

\* Total døgndosis (mg/døgn) skal fordeles som anført under dosisinterval for at give mg/dosis

<sup>+</sup> Supplerende dosis er en enkelt tillæggsdosis.

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Pædiatriske patienter

Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Ældre

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Administration

Pregabalin Sandoz kan tages med eller uden mad.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter, der er i pregabalinbehandling, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiske medicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af angioødem. Behandling med pregabalin skal straks seponeres i tilfælde af symptomer på angioødem, f.eks. hævelse af ansigtet, læberne eller de øvre luftveje.

#### Svimmelhed, søvnighed, bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

#### Synsrelaterede bivirkninger

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. I de kliniske studier, hvor der blev udført øjenundersøgelse, var hyppigheden af reduktion af synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. Hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af synet eller andre forandringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan føre til en normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

#### Nyresvigt

Der er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering af pregabalin.

#### Seponering af andre antiepileptika

Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponere samtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved at monoterapibehandle med pregabalin.

#### Seponeringssymptomer

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med

pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i behandling med pregabalin. Disse hændelser er overvejende set hos ældre kardiovaskulært, kompromiterede patienter, der er i behandling med pregabalin for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hændelsen kan gå i sig selv ved seponering af behandlingen.

#### Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, som bivirkninger i centralnervesystemet og især søvnighed. Dette kan tilskrives en additiv effekt på grund af samtidig medicin (f.eks. antispastisk medicin), som er nødvendig for behandling af denne tilstand. Der bør tages hensyn til dette, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

#### Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for pregabalin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

#### Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinder og ældre patienter).

#### Forkert brug, misbrug eller afhængighed

Tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed er blevet rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af pregabalin (der er rapporteret om udvikling af tolerans, dosisstigning og stofsøgende adfærd).

#### Encefalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, især hos patienter med underliggende tilstande, der kan udløse encefalopati.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pregabalin udskilles hovedsagligt uomdannet i urin, gennemgår ubetydelig metabolisme hos mennesker (< 2 % af dosis genfindes i urin som metabolitter), hæmmer ikke lægemiddelmetabolisme *in-vitro*, og bindes ikke til plasmaproteiner. Derfor er det usandsynligt, at pregabalin vil forårsage eller selv vil blive påvirket af farmakokinetiske interaktioner.

#### In-vivo forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem

pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramet, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalin-clearance.

#### Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol

Samtidig indgift af pregabalin og orale kontraceptiva norethisteron og/eller ethinyløstradiol påvirker ikke steady-state farmakokinetikken af nogen af stofferne.

#### Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet

Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam. I kontrollerede kliniske studier blev flere orale doser af pregabalin givet samtidig med oxycodon, lorazepam eller ethanol, og det førte ikke til klinisk afgørende påvirkninger af respirationen. Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt og koma hos patienter, der tager pregabalin og andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

#### Interaktioner og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsstudier på ældre raske forsøgspersoner. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder / antikonception hos mænd og kvinder

Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception.

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af pregabalin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Pregabalin Sandoz bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (hvis fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret/det nyfødte barn).

#### Amning

Pregabalin udskilles i modermælken (se pkt. 5.2). Virkningen af pregabalin på det ammede barn er ukendt. Det skal besluttes, om amning eller behandling med pregabalin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om virkningen af pregabalin på fertiliteten hos kvinder.

I et klinisk forsøg, udført for at vurdere spermens motilitet, fik raske mandlige forsøgspersoner pregabalindoser på 600 mg/dag. Efter 3 måneders behandling sås der ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsstudie på hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsstudier på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Pregabalin Sandoz kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Pregabalin Sandoz kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede



maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kliniske program med pregabalin omfatter over 8.900 patienter, som fik pregabalin. Heraf har over 5.600 deltaget i dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne er som regel milde til moderate. I de kontrollerede forsøg udgik 12 % af patienterne, der fik pregabalin, og 5 % af patienterne, der fik placebo, på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen i pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældn ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ )), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De anførte bivirkninger kan også have forbindelse til den tilgrundliggende sygdom og / eller anden samtidig behandling.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger, CNS-bivirkninger og især søvnighed (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Bivirkninger ved pregabalin**

Organklasse	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Nasopharyngitis.
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	Neutropeni.
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	<i>Overfølsomhed.</i>
Sjældn	<i>Angioødem, allergiske reaktioner.</i>
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Øget appetite.
Ikke almindelig	Anoreksi, hypoglykæmi.
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido.
Ikke almindelig	Hallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, <i>aggression</i> , humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Sjælden	Impulsivitet.
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Svimmelhed, søvnighed, hovedpine.
Almindelig	Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi.
Ikke almindelig	Synkope, stupor, myokloni, <i>bevidsthedstab</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse, <i>mental svækkelse</i> , taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, <i>utilpashed</i> .
Sjælden	<i>Kramper</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi.
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Sløret syn, dobbeltsyn.
Ikke almindelig	Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation.
Sjælden	<i>Synstab</i> , <i>keratitis</i> , oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk.
<b>Øre og labyrint</b>	
Almindelig	Vertigo.
Ikke almindelig	Støjoverfølsomhed.
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, <i>kongestiv hjerteinsufficiens</i> .
Sjælden	<i>Forlængelse af QT-intervallet</i> , sinustakykardi, sinusarytmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.
Sjælden	<i>Lungeødem</i> , følelse af at halsen snører sig sammen.
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning, <i>kvalme</i> , obstipation, <i>diarré</i> , flatulens, oppustethed, mundtørhed.
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux, øget spytksekretion, oral hypæstesi.
Sjælden	Ascites, pankreatitis, <i>opsvulmet tunge</i> , dysfagi.
<b>Lever og galdeveje</b>	

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkning</b>
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer*.
Sjælden	Ikterus.
Meget sjælden	Leversvigt, hepatitis.
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke almindelig	Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, kløe.
Sjælden	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , koldsved.
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen.
Ikke almindelig	Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed.
Sjælden	Rabdomyolyse.
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urininkontinens, dysuri.
Sjælden	Nyresvigt, oliguri, <i>urinretention</i> .
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Eretil dysfunction.
Ikke almindelig	Seksual dysfunction, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystmerter.
Sjælden	Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, <i>gynækomasti</i> .
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed.
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, <i>ansigtsødem</i> , trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni.
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Vægtøgning.
Ikke almindelig	Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, væggtab.
Sjælden	Nedsat antal hvide blodlegemer.

\* Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT).

Efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, hyperhidrose og svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. Patienten bør informeres om dette ved initiering af behandlingen.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede.

#### Pædiatrisk population

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 3 pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudie af 12 ugers varighed hos patienter med partielle anfald, n=295; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Efter markedsføring er søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed blandt de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin tages i overdosis. Der er også rapporteret krampeanfald.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af overdosis er generelt understøttende og kan omfatte hæmodialyse om nødvendigt (se pkt. 4.2 tabel 1).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika ATC-kode: N03AX16

Det aktive indholdsstof, pregabalin, er en gamma-aminosmørsyre-analog [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansyre].

#### Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe ( $\alpha_2$ - $\delta$  protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Neuropatiske smerter*

Studier har vist effekt over for diabetisk neuropati, post-herpetisk neuralgi og rygmarskader. Effekten i andre modeller af neuropatiske smerter er ikke undersøgt.

Pregabalin er undersøgt i 10 kontrollerede kliniske studier i op til 13 uger med dosering 2 gange dagligt, og i op til 8 uger med dosering 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

I kliniske studier op til 12 uger af både perifere og centrale neuropatiske smerter ses en reduktion af smerter efter 1 uge, og denne reduktion opretholdes gennem hele behandlingsperioden.

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

I kontrollerede kliniske studier af centrale neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 22 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 7 % af patienterne behandlet med placebo.

### *Epilepsi*

#### Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede studier af 12 ugers varighed med dosering enten 2 eller 3 gange dagligt. Den samlede profil for sikkerhed og effekt er ens for dosering 2 og 3 gange dagligt.

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år, som blev udført for at vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved partielle anfald og et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50 % reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

#### Monoterapi (nydiagnosticerede patienter)

Pregabalin er undersøgt i et kontrolleret studie af 56 ugers varighed med dosering 2 gange dagligt. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigin baseret på 6-måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigin var lige sikre og veltolererede.

#### *Generaliseret angst*

Pregabalin er undersøgt i 6 kontrollerede studier af 4-6 ugers varighed, et studie med ældre af 8 ugers varighed og et langtids relaps-forebyggelsesstudie med en dobbelt-blind relaps-forebyggelsesfase af 6 måneders varighed.

Der blev set lindring af symptomer på generaliseret angst, målt ved ”Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAM-A), efter 1 uge.

I de kontrollerede kliniske studier (af 4-8 ugers varighed) opnåede 52 % af patienterne behandlet med pregabalin og 38 % af patienterne på placebo mindst en 50 % forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarphedstest, formel synsfelttest og udvidet fundoskop) blev udført på over 3.600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske forsøgspersoner, hos patienter med epilepsi i anti-epileptisk behandling og hos patienter med kroniske smerter.

#### Absorption

Pregabalin absorberes hurtigt, når det gives fastende, og maksimal plasmakoncentration nås indenfor 1 time efter indgift af både enkelte og gentagne doser. Biotilgængeligheden af oral pregabalin anslås at være  $\geq 90\%$ , og er ikke dosisafhængig. Efter gentagne doser nås steady-state indenfor 24-48 timer. Absorptionshastigheden af pregabalin nedsættes ved samtidig indtagelse af føde, hvilket nedsætter  $C_{\max}$  med ca. 25-30% og en forsinkelse i  $t_{\max}$  på ca. 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

#### Fordeling

I prækliniske studier har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos ammende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radiomærket pregabalin genfindes ca. 98% af radioaktiviteten i urinen som uomdannet pregabalin. Det N-methylerede derivat af pregabalin, der er pregabalins hovedmetabolit, genfindes i urin og svarer til 0,9% af dosis. I prækliniske studier ses ingen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

#### Elimination

Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i dialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav ( $< 20\%$ ). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorere pregabalins plasmakoncentrationer regelmæssigt.

#### Køn

Kliniske forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

#### Nedsat nyrefunktion

Pregabalin-clearance er direkte proportionalt med kreatininclearance. Derudover kan pregabalin effektivt fjernes fra plasma via hæmodialyse (efter 4 timers hæmodialysebehandling er plasmakoncentrationerne af pregabalin reduceret med ca. 50%). Fordi renal udskillelse er hovedeliminationsvejen, er det nødvendigt med dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, og dosistilskud efter hæmodialyse (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifikke farmakokinetiske forsøg på patienter med nedsat leverfunktion. Da pregabalin ikke undergår signifikant metabolisme og hovedsageligt udskilles som uomdannet lægemiddelstof i urinen, anses det ikke for sandsynligt, at nedsat leverfunktion signifikant vil ændre pregabalins plasmakoncentrationer.

#### Pædiatrisk population

Pregabalins farmakokinetik blev evalueret hos pædiatriske patienter med epilepsi (aldersgrupper: 1-23 måneder, 2-6 år, 7-11 år og 12-16 år) ved dosisniveauer på 2,5, 5, 10 og 15 mg/kg dagligt i et farmakokinetik- og tolerabilitetsstudie.

Efter oral indgift af pregabalin hos fastende pædiatriske patienter var tidsperioden, til den højeste plasmakoncentration blev nået, generelt ens på tværs af alle aldersgrupper, og den højeste plasmakoncentration indtraf 0,5-2 timer efter dosisindgift.

$C_{max}$ - og AUC-parametrene for pregabalin steg lineært med stigende dosis inden for hver aldersgruppe. AUC var 30 % lavere hos pædiatriske patienter med en vægt under 30 kg på grund af en øgning i kropsvægtjusteret clearance på 43 % hos disse patienter sammenlignet med patienter, der vejede  $\geq 30$  kg.

Pregabalins gennemsnitlige terminale halveringstid lå på omkring 3-4 timer hos pædiatriske patienter i alderen op til 6 år og på 4-6 timer hos patienter på 7 år og derover.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at efter oral indgift var kreatininclearance en signifikant kovariat af pregabalin-clearance, at kropsvægt var en signifikant kovariat af pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen, og at disse forhold var ens hos pædiatriske og voksne patienter.

Pregabalins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 3 måneder (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

#### Eldre

Pregabalin-clearance falder ofte med øget alder, svarende til det fald i kreatininclearance, som skyldes øget alder. Pregabalin dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 tabel 1).

#### Ammende kvinder

Farmakokinetikken for 150 mg pregabalin indgivet hver 12. time (daglig dosis på 300 mg) blev evalueret hos 10 ammende kvinder, som alle var mindst 12 uger postpartum. Amning havde kun lille eller ingen indflydelse på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin blev udskilt i mælken med gennemsnitlige koncentrationer ved *steady state* på ca. 76 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den estimerede dosis, som spædbarnet fik fra mælken (forudsat, at mælkeindtagelsen var på 150 ml/kg dagligt) fra kvinder, der fik 300 mg dagligt eller den maksimale dosis på 600 mg dagligt, ville være henholdsvis 0,31 eller 0,62 mg/kg dagligt. Disse estimerede doser er ca. 7 % af moderens samlede daglige dosis baseret på mg/kg.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi på dyr, tåles pregabalin godt i klinisk relevante doser. I gentagne dosis-toksicitetsundersøgelser på rotter og aber ses påvirkning af centralnervesystemet, bl.a. ved hypoaktivitet, hyperaktivitet og ataksi. En øget hyppighed af nethindeatrofi ses sædvanligvis hos ældre albinorotter efter langtidseksponering med pregabalin ved doser  $\geq 5$  gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis.

Pregabalin er ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner. Føtal toksicitet ses hos rotter og kaniner, men kun ved doser signifikant højere end humane doser. I præ-natale /post-natale toksicitetsundersøgelser fremkalder pregabalin udviklingstoksicitet hos afkom af rotter ved doser  $> 2$  gange den maksimale anbefalede humane dosis.

Påvirkning af fertilitet hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering. Bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer og spermparametre var reversible og opstod kun ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutiske eksponering, eller som var forbundet med spontane, degenerative processer i de mandlige forplantningsorganer hos rotten. Derfor blev denne virkning betragtet som værende af ringe eller ingen klinisk relevans.

På baggrund af *in vitro* og *in vivo* tests vurderes det, at pregabalin ikke er genotoksisk.

2-års karcinogenicitetsforsøg er udført med pregabalin på rotter og mus. Der blev ikke set tumorer hos rotter ved en eksponering op til 24 gange den maksimale anbefalede gennemsnitlige humane dosis på 600 mg/dag. Der blev ikke set øget forekomst af tumorer hos mus ved en eksponering, der er den samme som den gennemsnitlige humane dosis, men en øget forekomst af hæmangiosarkom blev set ved højere doser. Den ikke-genotoksiske mekanisme af pregabalin-induceret tumordannelse hos mus involverer trombocytændringer og er forbundet med endotelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på kliniske korttids- eller begrænsede langtidsdata. Der er intet bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hos juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet så som hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestralske periode ses ved doser 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Reduceret respons for akustisk forskrækkelse ses hos juvenile rotter 1-2 uger efter doser > 2 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Denne effekt kan ikke ses 9 uger efter eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse

Majsstivelse

Talcum

#### Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud af beholderen: 6 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-beholder med PP-skruelåg.

#### Pakningsstørrelser:



Blisterpakninger: 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 120 (2 x 60) hårde kapsler.  
Blisterpakninger (enkeltdosis): 56 x 1, 84 x 1 (2 x 42), 100 x 1 (2 x 50) eller 210 x 1 (3 x 70) hårde kapsler.

Containerpakninger: 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/069-083

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 25 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
70 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
120 hårde kapsler  
56 x 1 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler  
100 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/001-010

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER OG ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 25 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

200 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/084

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Yderkarton: Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 50 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/011-017

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER OG ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 50 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

200 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/085

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Yderkarton: Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER OG ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler  
200 hårde kapsler  
250 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/031-033

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Yderkarton: Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
70 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
120 hårde kapsler  
14 x 1 hårde kapsler  
56 x 1 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler  
100 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/018-029

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDREETIKET TIL MULTIPAKNING, DER ER PAKKET IND I FOLIE (INKLUSIVE DEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning 210 x 1 (3 pakninger med 70 x 1) hårde kapsler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/030

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MULTIPAKNING UDEN DEN BLÅ BOKS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

70 x 1 hårde kapsler. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/030

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 100 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 100 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler  
100 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/034-041

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 100 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER OG ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler  
200 hårde kapsler  
250 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/054-056

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Yderkarton: Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
70 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
120 hårde kapsler  
56 x 1 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler  
100 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/042-052

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDREETIKET TIL MULTIPAKNING, DER ER PAKKET IND I FOLIE (INKLUSIVE DEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 210 x 1 (3 pakninger med 70 x 1) hårde kapsler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**



Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/053

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MULTIPAKNING UDEN DEN BLÅ BOKS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

70 x 1 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/053

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 200 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 200 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
84 x 1 hårde kapsler  
100 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/057-062

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 200 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 225 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 225 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
70 hårde kapsler  
84 hårde kapsler  
100 hårde kapsler  
120 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**



**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/063-068

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 225 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 225 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER OG ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler  
200 hårde kapsler  
250 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/081-083

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Yderkarton: Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler  
21 hårde kapsler  
28 hårde kapsler  
56 hårde kapsler  
70 hårde kapsler  
56 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/069-073  
EU/1/15/1011/077

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDREETIKET TIL MULTIPAKNING, DER ER PAKKET IND I FOLIE (INKLUSIVE DEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 84 (2 pakninger med 42) hårde kapsler  
Multipakning: 100 (2 pakninger med 50) hårde kapsler  
Multipakning: 120 (2 pakninger med 60) hårde kapsler  
Multipakning: 84 x 1 (2 pakninger med 42 x 1) hårde kapsler  
Multipakning: 100 x 1 (2 pakninger med 50 x 1) hårde kapsler  
Multipakning: 210 x 1 (3 pakninger med 70 x 1) hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MULTIPAKNING UDEN DEN BLÅ BOKS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.  
50 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.  
60 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.  
42 x 1 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.  
50 x 1 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.  
70 x 1 hårde kapsler. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

**ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. *[Gælder kun for ydre karton]*

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

*[Gælder kun for ydre karton]*

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler  
pregabalin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Pregabalin Sandoz 25 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 50 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 75 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 100 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 150 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 200 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 225 mg hårde kapsler**  
**Pregabalin Sandoz 300 mg hårde kapsler**  
Pregabalin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Pregabalin Sandoz
3. Sådan skal De tage Pregabalin Sandoz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Pregabalin Sandoz tilhører den gruppe medicin, der anvendes til behandling af epilepsi, neuropatiske smerter og generaliseret angst hos voksne.

**Perifere og centrale neuropatiske smerter:** Pregabalin Sandoz anvendes til behandling af langvarige smerter, som skyldes beskadigede nervebaner. Flere forskellige sygdomme kan være årsag til disse perifere neuropatiske smerter, f.eks. diabetes eller helvedesild. Smertefornemmelsen kan beskrives som varm, brændende, dunkende, jagende, skærende, skarp, krampagtig, smertende, snurrende, følelsesløs, prikkende og stikkende. Perifere og centrale neuropatiske smerter kan også være forbundet med humørsvingninger, søvnforstyrrelser, træthed (udmattelse) og kan have indflydelse på det fysiske og sociale velvære, og den samlede livskvalitet.

**Epilepsi:** Pregabalin Sandoz anvendes til behandling af visse former for epilepsi (partielle anfald med eller uden sekundær generalisering) hos voksne. Deres læge vil udskrive Pregabalin Sandoz til behandling af Deres epilepsi, hvis Deres nuværende behandling ikke kan kontrollere Deres tilstand. De skal tage Pregabalin Sandoz sammen med Deres nuværende behandling. Pregabalin Sandoz er ikke beregnet til at blive brugt alene, men skal altid anvendes i kombination med anden behandling mod epilepsi.

**Generaliseret angst:** Pregabalin Sandoz anvendes til generaliseret angst. Symptomer på generaliseret angst er vedvarende og udtalt angst og bekymring, som er svær at kontrollere. Generaliseret angst kan også medføre rastløshed, anspændthed, pirrelighed, øget træthed, koncentrationsbesvær, en følelse af at være ”tom i hovedet”, irritabilitet, muskelspændinger eller søvnforstyrrelser. Symptomerne er værre end de, der kan opleves i forbindelse med dagligdagens stress og anstrengelser.

## 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Pregabalin Sandoz

### Tag ikke Pregabalin Sandoz:

Hvis De er allergisk over for pregabalin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Pregabalin Sandoz.

- Hos nogle patienter, der tager pregabalin, er der rapporteret om symptomer, der tyder på en overfølsomhedsreaktion. Disse symptomer omfatter hævelse af ansigt, læber, tunge og hals samt hududslæt. Kontakt straks lægen (ring 112) hvis De oplever disse reaktioner.
- Pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. De bør derfor være forsigtig, indtil De ved, hvordan medicinen virker på Dem.
- Pregabalin Sandoz kan forårsage sløret syn, synstab eller andre synsændringer, som kan være forbigående. Kontakt straks lægen, hvis De får synsforandringer.
- Nogle diabetespatienter kan få vægtøgning, når de tager pregabalin, og kan derfor have behov for at ændre deres diabetesmedicin.
- Visse bivirkninger, såsom søvnighed, kan være hyppigere hos patienter med rygmarvsskader, som følge af samtidig brug af andre præparater med lignende bivirkningsprofil, f.eks. til behandling af smerter eller spasticitet. Sværhedsgraden af en bivirkning kan øges, når flere lægemidler med samme bivirkning anvendes samtidig.
- Hos nogle patienter, der tager pregabalin, er der set kronisk venstresidig hjertesvigt. Dette er overvejende set hos ældre patienter med hjerte-kar-sygdom. **Fortæl det altid til lægen, før De starter behandling med pregabalin, hvis De tidligere har haft en hjertelidelse.**
- Hos nogle patienter, der tager pregabalin, er der set nyresvigt. Tal med lægen, hvis De har nedsat urinmængde. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin som for eksempel Pregabalin Sandoz, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis De på noget tidspunkt får sådanne tanker, bør De straks kontakte Deres læge.
- Når Pregabalin Sandoz tages med andre lægemidler, som er kendt for at kunne give forstoppelse (som f.eks. visse typer smertestillende medicin), kan det give maveproblemer (f.eks. forstoppelse, tarmslyng). Fortæl lægen, hvis De får forstoppelse, især hvis De er tilbøjelig til at få forstoppelse.
- Inden De tager denne medicin, skal De fortælle lægen, hvis De nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, medicin eller stoffer. De må ikke tage mere medicin end foreskrevet.
- Der er set kramper i forbindelse med behandling med pregabalin og kort tid efter ophør af behandling med pregabalin. Hvis De får kramper, skal De straks kontakte lægen.
- Hos nogle patienter med andre sygdomme er der set nedsat hjernefunktion (encefalopati) i forbindelse med pregabalin-behandling. Fortæl lægen, hvis De har eller tidligere har haft en alvorlig sygdom, herunder lever- eller nyresygdom.

### Børn og unge

Sikkerheden og virkningen hos børn og unge (under 18 år) er ikke klarlagt, og derfor bør pregabalin ikke anvendes til denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Pregabalin Sandoz**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Pregabalin Sandoz og anden medicin kan påvirke hinanden (interaktion). Når det bruges sammen med visse typer medicin, kan Pregabalin Sandoz forstærke de bivirkninger, der er set med denne type medicin, herunder åndedrætssvigt og dyb bevidstløshed. Graden af svimmelhed, søvnighed og nedsat koncentrationsevne kan øges, når Pregabalin Sandoz tages sammen med lægemidler, der indeholder:

Oxycodon – (er et smertestillende middel)  
Lorazepam – (anvendes til behandling af angst)  
Alkohol

Pregabalin Sandoz kan tages sammen med svangerskabsforebyggende medicin.

### **Brug af Pregabalin Sandoz sammen med mad, drikke og alkohol**

Pregabalin Sandoz kapsler kan tages både sammen med og uden mad.

Det tilrådes ikke at drikke alkohol, når De tager Pregabalin Sandoz.

### **Graviditet og amning**

Pregabalin Sandoz bør ikke tages under graviditet, eller hvis De ammer, medmindre Deres læge har givet Dem en anden besked. Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention. Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Pregabalin Sandoz kan give svimmelhed, søvnighed og nedsat koncentrationsevne. De bør ikke køre bil, betjene indviklede maskiner eller udsætte Dem for andre aktiviteter, der kan være farlige, før De ved, om denne medicin påvirker Deres evne til at udføre disse aktiviteter.

## **3. Sådan skal De tage Pregabalin Sandoz**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Deres læge vil fastsætte den dosis, der passer til Dem.

Pregabalin Sandoz er kun til oral anvendelse.

### **Perifere og centrale neuropatiske smerter, epilepsi eller generaliseret angst:**

- Tag det antal kapsler, som lægen har ordineret.
- Den dosis, som er blevet tilpasset til Dem og Deres tilstand, vil normalt være 150-600 mg dagligt.

Deres læge vil fortælle, at De enten skal tage Pregabalin Sandoz 2 gange eller 3 gange dagligt. For 2 gange dagligt skal Pregabalin Sandoz tages én gang om morgenen og én gang om aftenen og på omtrent samme tid hver dag. For 3 gange dagligt skal Pregabalin Sandoz tages én gang om morgenen, én gang om eftermiddagen og én gang om aftenen og på omtrent samme tid hver dag.

Hvis De har indtryk af, at virkningen af Pregabalin Sandoz er for stærk eller alt for svag, skal De tale med Deres læge eller apotekspersonalet.

Hvis De er ældre (over 65 år), skal De tage Pregabalin Sandoz som normalt, medmindre De har nyreproblemer.

Deres læge kan have anvist en anden doseringsvejledning og/eller dosis, hvis De har nyreproblemer.

Kapslerne skal sluges hele og indtages med vand.

Fortsæt med at tage Pregabalin Sandoz, indtil Deres læge beder Dem om at stoppe.

#### **Hvis De har taget for meget Pregabalin Sandoz**

Kontakt omgående lægen eller skadestuen. Medbring pakningen med Pregabalin Sandoz kapsler. De kan føle Dem søvngig, forvirret, oprevet eller rastløs, hvis De har taget for meget Pregabalin Sandoz. Der er også rapporteret krampeanfald.

#### **Hvis De har glemt at tage Pregabalin Sandoz**

Det er vigtigt, at De tager Deres Pregabalin Sandoz kapsler regelmæssigt og på samme tid hver dag. Hvis De glemmer at tage en dosis, skal De tage den straks, De kommer i tanke herom, medmindre det er ved at være tid for Deres næste dosis. I så fald skal De fortsætte med at tage Deres næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis De holder op med at tage Pregabalin Sandoz**

De må ikke stoppe med at tage Pregabalin Sandoz, medmindre Deres læge har bedt Dem herom. Ophør af behandlingen skal ske gradvist over mindst 1 uge.

Når De stopper med at tage Pregabalin Sandoz efter langtidsbehandling eller korttidsbehandling, skal De vide, at De måske får visse bivirkninger. Disse bivirkninger omfatter søvnforstyrrelser, hovedpine, kvalme, følelse af angst, diarré, influenzalignende symptomer, kramper, nervøsitet, depression, smerter, svedtendens og svimmelhed. Disse symptomer kan forekomme oftere eller i en alvorligere grad, hvis De har taget Pregabalin Sandoz i længere tid.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Meget almindelige: Kan optræde hos flere op til 1 ud af 10 behandlede**

Svimmelhed, søvngig, hovedpine.

### **Almindelige: Kan optræde hos op til 1 ud af 10 behandlede**

- Øget appetit.
- Følelse af opstemthed, forvirring, desorientering, nedsat seksuel interesse, irritabilitet.
- Opmærksomhedsforstyrrelser, klodsethed, hukommelsesproblemer, hukommelsestab, rysten, talevanskeligheder, snurrende fornemmelse, følelseløshed, sløvhed, søvnlignende sløvhedstilstand, søvnforstyrrelser, træthed, følelse af at være unormal.
- Sløret syn, dobbeltsyn.
- Svimmelhed, balanceproblemer, faldtendens.
- Mundtørhed, forstoppelse, opkastning, luft i tarmen, diarré, kvalme, oppustethed.
- Problemer med at opnå penisrejsning.
- Hævelser i kroppen, herunder af arme og ben.
- Følelse af at være beruset, unormal gangart.
- Vægtøgning.
- Muskelkrampe, ledsmerter, rygsmerter, smerter i arme og ben.



- Ondt i halsen.

### **Ikke almindelige: Kan optræde hos op til 1 ud af 100 behandlede**

- Manglende appetit, vægttab, lavt blodsukker, højt blodsukker.
- Ændret selvopfattelse, rastløshed, depression, uro, humørsvingninger, taleproblemer, hallucinationer, drømmeforstyrrelser, panikanfald, sløvhed, aggressivitet, hævet stemningsleje, mental svækkelse, vanskelighed ved at tænke, øget seksuel interesse, seksuelle problemer herunder problemer med at få orgasme, forsinket udløsning.
- Synsforstyrrelser, usædvanlige øjenbevægelser, ændring i synet herunder tunnelsyn, lysglimt, urolige bevægelser, nedsatte reflekser, øget aktivitet, svimmelhed i stående stilling, følsom hud, manglende smagsevne, brændende fornemmelse, rysten ved bevægelse, nedsat bevidsthed, bevidsthedstab, besvimelse, øget følsomhed over for støj, utilpashed.
- Tørre øjne, hævede øjne, øjensmerter, trætte øjne, øjne, der løber i vand, øjenirritation.
- Hjerterytmeforstyrrelser, hurtigere hjerterytme (puls), lavt blodtryk, højt blodtryk, ændringer i hjerteslag, hjertesvigt.
- Rødmen, hedeture.
- Vejrtrækningsproblemer, tør næse, tilstoppet næse.
- Øget spyttproduktion, halsbrand, følelsesløshed omkring munden.
- Svedtendens, udslæt, kulderystelser, feber.
- Muskeltrækninger, ledhævelser, muskeltivhed, smerter herunder muskelsmerter, smerter i nakken.
- Brystsmerter.
- Vanskelighed ved eller smertefuld vandladning, inkontinens.
- Svaghed, tørst, trykken for brystet.
- Ændringer i levertal og blodprøveresultater (forhøjet kreatinkinase i blodet, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, nedsat trombocytantal, for få hvide blodlegemer (neutropeni), forhøjet kreatinin i blodet, nedsat kalium i blodet).
- Overfølsomhed, hævelse af ansigt, kløe, nældefeber, løbende næse, næseblod, hoste, snorken.
- Smertefuld menstruation.
- Kolde hænder og fødder.

### **Sjældne: Kan optræde hos op til 1 ud af 1.000 behandlede**

- Unormal lugtesans, synsforstyrrelser, ændret synsopfattelse af dybde, øget lysfølsomhed, synstab.
- Udvidede pupiller, skeløjethed.
- Koldsved, halssammensnøring, opsvulmet tunge.
- Betændelse i bugspytkirtlen.
- Problemer med at synke.
- Langsom eller nedsat kropsbevægelse.
- Problemer med at skrive korrekt.
- Væskeophobning i maven.
- Væske i lungerne.
- Kramper.
- Forandringer i elektrokardiogrammet (ekg, optagelse af hjertets elektriske aktivitet), der svarer til hjerterytmeforstyrrelser.
- Muskelsvækkelse.
- Flåd fra brystvorter, unormal vækst af bryster, vækst af bryster hos mænd.
- Menstruationsforstyrrelser.
- Nyresvigt, nedsat urinmængde, besvær med at lade vandet.
- Nedsat antal hvide blodlegemer.
- Upassende opførsel.
- Allergiske reaktioner (der kan omfatte åndedrætsbesvær, hornhindebetændelse (keratitis) og en alvorlig hudreaktion med udslæt, blæredannelse og afskalning af hud samt smerte).
- Gulsot (gulfarvning af hud og øjne).

## Meget sjældne: Kan optræde hos op til 1 ud af 10.000 behandlede

- Leversvigt.
- Leverbetændelse (hepatitis).

**Hvis Deres ansigt eller tunge hæver eller, hvis huden bliver rød og begynder at danne blærer eller skalle af, skal De straks kontakte læge eller skadestue.**

Visse bivirkninger, såsom søvnighed, kan være hyppigere hos patienter med rygmarvsskader, som følge af samtidig brug af andre præparater med lignende bivirkningsprofil, f.eks. til behandling af smerter eller spasticitet. Sværhedsgraden af en bivirkning kan øges, når flere lægemidler med samme bivirkning, anvendes samtidig.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren, beholderen eller kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

HDPE-flasker: Anvendes senest 6 måneder efter første åbning.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Pregabalin Sandoz indeholder:

- Aktivt stof: pregabalin. 1 hård kapsel indeholder 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg eller 300 mg pregabalin.
- Øvrige indholdsstoffer: pregelatineret majsstivelse, majsstivelse, talcum, gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) (alle styrker undtagen 150 mg), rød jernoxid (E172) (alle styrker undtagen 50 mg og 150 mg), sort jernoxid (E172) (kun 25 mg og 300 mg).

### Udseende og pakningsstørrelser

25 mg kapsler	Lys gulbrun uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 4. (14,3 mm x 5,3 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
50 mg kapsler	Lysegul uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

75 mg kapsler	Rød uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
100 mg kapsler	Rød uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
150 mg kapsler	Hvid uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
200 mg kapsler	Lys orange uigennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
225 mg kapsler	Lys orange uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.
300 mg kapsler	Rød uigennemsigtig overdel og lys gulbrun uigennemsigtig underdel, kapselstørrelse 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fyldt med hvidt eller næsten hvidt pulver.

Pregabalin Sandoz findes i de følgende præsentationer:

PVC/PVDC//Alu-blistere pakket i æske.

PVC/PVDC//Alu-blistere (enkeltdosis) pakket i æske

HDPE-beholder med PP-skruelåg pakket i æske.

25 mg kapsler:

Blistere med 14, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 56 x 1, 84 x 1 eller 100 x 1 hårde kapsler.

HDPE-flasker med 200 hårde kapsler.

50 mg kapsler:

Blistere med 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 84 x 1 hårde kapsler.

HDPE-flasker med 200 hårde kapsler.

75 mg kapsler:

Blistere med 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 14, 56, 84, 100 eller 210 (3 x 70) hårde kapsler.

HDPE-flasker med 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

100 mg kapsler:

Blistere med 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 84 eller 100 hårde kapsler.

150 mg kapsler:

Blistere med 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 56, 84, 100 eller 210 (3 x 70) hårde kapsler.

HDPE-flasker med 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

200 mg kapsler:

Blistere med 21, 28, 84 eller 100 hårde kapsler.

Blistere (enkeltdosis) med 84 eller 100 hårde kapsler.

225 mg kapsler:

Blistere med 14, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårde kapsler.

300 mg kapsler:

Blistere med 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 120 (2 x 60) hårde kapsler.

Blistere (enkeldosis) med 56, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 210 (3 x 70) hårde kapsler.

HDPE-flasker med 100, 200 eller 250 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Østrig

#### **Fremstiller**

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

Slovenien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

regaff.belgium@sandoz.com

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas

Šeimyniškių 3A,

LT 09312 Vilnius

Tel: +370 5 26 36 037

Info.lithuania@sandoz.com

#### **България**

ТП Сандоз

Бул. "Никола Вапцаров" No. 55

сгр. 4, ет. 4

1407 София Тел.: + 359 2 970 47 47

regaffairs.bg@sandoz.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

regaff.belgium@sandoz.com

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-140 00 Praha 4 - Nusle

Tel: +420 225 775 111

office.cz@sandoz.com

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

#### **Danmark**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmark

Tlf: + 45 6395 1000

variations.nordic@sandoz.com

#### **Malta**

Medical Logistics Ltd.

ADC Building, Triq L-Esportaturi

Mriehel, BKR 3000

Malta

Tel: +356 2277 8000

mgatt@medicallogisticsltd.com

#### **Deutschland**

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Tel: +49 8024 908 0

E-mail: service@hexal.com

#### **Nederland**

Sandoz B.V.

Veluwezoom 22

NL-1327 AH Almere

Tel: +31 36 5241600

info.sandoz-nl@sandoz.com

#### **Eesti**

#### **Norge**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt105  
EE-11312 Tallinn  
Tel.: +372 665 2400  
Info.ee@sandoz.com

#### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) S.A.C.I.  
Εθνική Οδός Νο 1 (12ο km)  
Μεταμόρφωση  
GR-144 51 Αθήνα  
Τηλ: +30 210 2811712

#### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/Serrano Galvache, Nº56  
28033 Madrid  
Spain  
Tel: +34 900 456 856  
registros.spain@sandoz.com

#### **France**

Sandoz SAS  
49 avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

#### **Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10000 Zagreb  
Tel: + 385 1 2353111  
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

#### **Ireland**

Rowex Ltd.,  
Bantry, Co. Cork,  
Ireland.  
Tel: + 353 27 50077  
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

#### **Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

#### **Italia**

Sandoz S.p.A  
Largo Umberto Boccioni 1  
I - 21040 Origgio/VA

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

#### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50C  
02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 209 70 00  
biuro.pl@sandoz.com

#### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Phone: +351 21 924 19 11

#### **România**

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Calea Floreasca nr. 169A,  
Cladirea A, etaj 1, sector 1,  
București

#### **Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

#### **Slovenská republika**

Sandoz d.d. organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: + 421 2 48 200 600

#### **Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S

Tel: + 39 02 96541

Tanska  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Κύπρος**

Panayiotis Hadjigeorgiou  
Γιλντιζ 31, 3042  
CY-000 00 Πόλη: Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
hapanicos@cytanet.com.cy

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Latvija**

Sandoz d.d Pārstāvniecība Latvijā  
K.Valdemāra iela 33-30  
Rīga, LV1010  
Tel: + 371 67892006

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Frimley Business Park  
Camberley, GU16 7SR, UK  
Tel: + 44 1276 698020  
uk.regaffairs@sandoz.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>