

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 25 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Fölgulbrúnn, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við nógildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brothvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránnsóknnum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum ránnsóknnum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepams. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkjakrampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirverkni, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitleg truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarením*



<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirliggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksbólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörfsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu

pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

Skömmun pregabalíns tvisvar og þrisvar á sólarhring hefur verið rannsökuð í 3 klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í 12 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar og þrisvar á sólarhring reyndust sambærileg.

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með

flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítill ( $< 20\%$ ). Lyfjahvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkunum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkunum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstagjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólk með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólk (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albinóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músunum, rottum og kanínum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kanínum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrönnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klínísku þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músunum sem stóðu í tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum

eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalinháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðabelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðæfni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálf

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)  
Járnoxíð, svart (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.  
Eftir að ílátið er rofið: 6 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.  
HDPE ílát með PP skrúfloki.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar): 56 x 1, 84 x 1 eða 100 x 1 hörð hylki.  
Pakkningar með ílátum: 200 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 50 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Ljósugulur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.



### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við nógildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepam. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirbirtun, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitlig truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarensím*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldaþrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*hækkun á alanínaminótransferasa (ALT) og hækkun á aspartataminótransferasa (AST).

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksþólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörðsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmtnun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmtnun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmtnun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtnun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu



pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

Skömmtnun pregabalíns tvisvar og þrisvar á sólarhring hefur verið rannsökuð í 3 klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í 12 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtnun tvisvar og þrisvar á sólarhring reyndust sambærileg.

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtnun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þöldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með

flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkunum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkunum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstagjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólk með meðalplasmapéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólk (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albinóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músunum, rottum og kanínum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kanínum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrönnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klínísku þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músunum sem stóðu í tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum

eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalinháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðaþelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðaefni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálf

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnnoxíð, gult (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.  
Eftir að ílátið er rofið: 6 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.  
HDPE ílát með PP skrúfloki.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 21, 28, 56, 84 eða 100 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar): 84 x 1 hörð hylki.  
Pakkningar með ílátum: 200 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Rauður, ógagnsær efri partur og hvítur, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við núgildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.



Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepams. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hætta fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirgæði, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitlig truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarendím*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Ristrufun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksbólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörnsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu

pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

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

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á



lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstgjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólki með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólki (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kaninum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kaninum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í

tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalinháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðaþelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðaefni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálf

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.  
Eftir að ílátið er rofið: 6 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.  
HDPE ílát með PP skrúfloki.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar): 14 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eða 210 x 1 (3 x 70) hörð hylki.  
Pakkningar með ílátum: 100, 200 eða 250 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/018-033

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 100 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Rauður, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hættu þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við núgildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepams. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.



## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirverkni, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitleg truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarením*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirliggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoxsbólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörfsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu

pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

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

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokasýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

Í forklínískum rannsóknum hefur komið í ljós að pregabalín fer auðveldlega yfir blóðheilaþröskuld hjá músum, rottum og öpum. Einnig hefur komið í ljós að pregabalín fer yfir fylgju hjá rottum og finnst í mjólk hjá mjólkandi rottum. Hjá mönnum er dreifingarrúmmál pregabalíns eftir inntöku um það bil 0,56 l/kg. Pregabalín er ekki bundið plasmapróteínum.

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á

lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstgjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólk með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólk (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónúrnrunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kaninum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kaninum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrönnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í

tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalínháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðapelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðæfni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálft

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 21, 28, 56, 84 eða 100 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar) 84 x 1 eða 100 x 1 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**



Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/034-041

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við núgildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránnsóknnum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknnum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepams. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hætta fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirbirtun, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitlig truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndurhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaröregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarendím*



<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldaþrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum sem höfðu hlutaflog, með eða án

síðkominna krampafloga (12 vikna verkunar- og öryggisrannsókn meðal sjúklinga með staðbundin hlutflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni á meðferð með pregabalíni voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarferum, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksþólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörfsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

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

#### *Flogaveiki*

##### Viðbótarmeðferð

Skömmtnun pregabalíns tvisvar og þrisvar á sólarhring hefur verið rannsökuð í 3 klínískum samanburðarrannsóknum sem stóðu í 12 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtnun tvisvar og þrisvar á sólarhring reyndust sambærileg.

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

#### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

#### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtnun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þöldust vel.

#### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi herra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30% lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þáttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg út frá gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50%). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til

6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínín úthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstagjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólki með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólki (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kanínum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kanínum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klínísku þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalínháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðapelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðæfni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálft

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.  
Eftir að ílátið er rofið: 6 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.  
HDPE ílát með PP skrúfloki.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar) 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eða 210 x 1 (3 x 70) hörð hylki.  
Pakkningar með ílátum: 100, 200 eða 250 hörð hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/042-056

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 200 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Förlappelsínugulur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.



### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við núgildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránnsóknnum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum ránnsóknnum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepam. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2).

Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirbætur, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitlig truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndurhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarendím*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksbólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörnsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmtun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmtun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmtun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu



pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

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

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokasýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á

lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstagjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólk með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólk (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kanínum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kanínum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í

tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalinháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðapelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðæfni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiti kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálft

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 21, 28, 84 eða 100 hörð hylki.  
Þynnupakkningar (stakir skammtar): 84 x 1 eða 100 x 1 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/057-062

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 225 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 225 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Fölapfelsínugulur, ógagnsær efri partur og hvítur, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við nógildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.



Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### *In vivo* rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepams. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfbóðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hætta fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.

## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfíring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkrakampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirgæði, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitlig truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndurhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaróregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarendím*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Rístruflun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirliggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksbólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörfsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmtnun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmtnun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmtnun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmtnun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu

pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

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

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30% lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50%). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á



lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínín úthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstgjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólki með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólki (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kaninum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kaninum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í

tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalínháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðaþelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðaefni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiti kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálft

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.

#### Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 14, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/063-068

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg pregabalín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Rauður, ógagnsær efri partur og fölgulbrúnn, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Taugaverkir

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

#### Flogaveiki

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

#### Almenn kvíðaröskun

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

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

#### *Taugaverkir*

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

#### *Flogaveiki*

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

#### *Almenn kvíðaröskun*

Skammtar eru á bilinu 150 til 600 mg á sólarhring, skipt í tvo eða þrjá skammta. Endurmeta þarf þörf fyrir meðferð reglulega.

Hefja má meðferð með pregabalíni á 150 mg skammti á sólarhring. Eftir svörun og þoli hvers sjúklings má auka skammtinn í 300 mg á sólarhring eftir eina viku. Eftir eina viku í viðbót má auka skammt í 450 mg á sólarhring. Hámarksskammti, 600 mg á sólarhring, má ná eftir eina viku til viðbótar.

### *Þegar meðferð með pregabalíni er hætt*

Ef hætt þarf notkun pregabalíns, er í samræmi við nógildandi klínískt verklag, mælt með því að notkuninni sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku sama við hvaða ábendingu lyfið er notað (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Brotthvarf pregabalíns úr blóðrásinni er fyrst og fremst með útskilnaði um nýru sem óbreytt lyf. Þar sem úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við úthreinsun kreatíníns (sjá kafla 5.2), skal minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samræmi við kreatínín úthreinsun (CLcr) eins og fram kemur í töflu 1, sem er ákvörðuð út frá eftirfarandi jöfnu:

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

Pregabalín er hægt að fjarlægja á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (50 % af lyfinu á 4 klst.). Fyrir sjúklinga sem gangast undir blóðskilun skal stilla sólarhringsskammta af pregabalíni samkvæmt starfsemi nýrna. Gefa skal aukaskammt til viðbótar venjulegum skammti strax eftir hverja 4 klst. blóðskilunarmeðferðar (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Pregabalín skammtar miðað við nýrnastarfsemi.**

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

\* Heildarskammti á sólarhring (mg/sólarhring) skal skipta eins og sagt er fyrir um í skammtaáætlun til að ná mg/skammt.

<sup>+</sup> Viðbótarskammtur er einn aukaskammtur.

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun pregabalíns hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglingum (12-17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

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

#### Lyfjagjöf

Pregabalin Sandoz má taka með eða án matar.  
Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með sykursýki

Klínísk reynsla bendir til þess að breyta þurfi skammti sykursýkislyfja hjá sumum sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á pregabalínmeðferð stendur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal tilfellum ofsabjúgs. Hætta skal strax meðferð með pregabalíni ef einkenni ofsabjúgs, s.s. bólga í andliti, umhverfis munn eða í efri hluta öndunarvegjar, koma fram.

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

Sundl og svefnhöfgi hafa verið tengd pregabalín meðferð, sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá meðvitundarleysi, ringlun og andlegri skerðingu. Því skal sjúklingum ráðlagt að fara varlega á meðan þeir eru að átta sig á hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

#### Áhrif tengd sjón

Í samanburðarránsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokusýn, sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklingar sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum þar sem framkvæmt var sjónpróf, var tíðni minnkaðrar sjónskerpu og breytinga á sjónsviði hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pregabalíni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; tíðni breytinga sem sáust við augnspeglun var hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá aukaverkunum sem varða sjón, þ.m.t. sjónmissi, þokusýn eða öðrum breytingum á sjónskerpu, sem margar gengu til baka. Þegar meðferð með pregabalíni er hætt getur það leitt til þess að einkennin hverfi eða batni.

#### Nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilfellum nýrnabilunar og í sumum tilvikum gekk aukaverkunin til baka eftir að meðferð með pregabalíni var hætt.

#### Samhliða meðferð með flogaveikilyfjum hætt

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

#### Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkum einkennum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, krömpum (convulsion), ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt geta komið fram krampar, þ.m.t. flogafár og krampaflog (grand mal convulsions).

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhrarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

#### Hjartabilun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartabilun hjá sumum sjúklingum sem eru á pregabalínmeðferð. Aukaverkanirnar koma oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum sem eru með veikara hjarta- og æðakerfi sem fá pregabalínmeðferð við taugaverkjum. Gæta skal varúðar við notkun pregabalíns hjá þessum sjúklingum. Aukaverkunin getur gengið til baka ef pregabalínmeðferð er hætt.

#### Meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfga. Hugsanlega er hægt að rekja þetta til viðbótaráhrifa vegna samhliða meðferðar með öðrum lyfjum (t.d. lyfja með vöðvaslakandi verkun), sem þörf er á við þessar aðstæður. Þetta skal hafa í huga þegar pregabalíni er ávísað við þessar aðstæður.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom einnig fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir og fyrirbyggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni áhættu vegna pregabalíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart.

#### Minnkuð starfsemi neðri hluta meltingarvegjar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einkennum í tengslum við minnkaða starfsemi neðri hluta meltingarvegjar (t.d. garnateppu, garnalömun, hægðatregðu) þegar pregabalín var gefið samtímis lyfjum sem geta valdið hægðatregðu, s.s. ópíóíða verkjalyfjum. Huga þarf að því að koma í veg fyrir hægðatregðu þegar nota þarf pregabalín samtímis ópíóíðum (einkum hjá konum og öldruðum).

#### Misnotkun, möguleg röng notkun eða ávanabinding

Greint hefur verið frá tilvikum um misnotkun, ranga notkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um vímuefnamisnotkun og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um misnotkun, ranga notkun eða ávanabindingu pregabalíns (tilkynnt hefur verið um þolmyndun, stigvaxandi skammtanotkun, ásækni í lyf (drug-seeking behaviour)).

#### Heilakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum um heilakvilla, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta hrundið af stað heilakvilla.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem pregabalín skilst aðallega út óbreytt með þvagi, umbrotnar óverulega hjá mönnum (< 2 % af gefnum skammti finnast sem umbrotsefni í þvagi), hindrar ekki umbrot lyfja *in vitro* og er ekki bundið plasmapróteinum, er ólíklegt að það valdi eða verði fyrir lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### In vivo rannsóknir og þýðisgreining á lyfjahvörfum

Í *in vivo* rannsóknum komu engar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir fram milli pregabalíns og fenýtóíns, karbamazepíns, valpróínsýru, lamótrigíns, gabapentíns, lorazepam, oxýkódóns eða etanóls. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bentu til þess að sykursýkilyf til inntöku, þvagræsilyf, insúlín,

fenóbarbital, tíagabín og tópiramat hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun pregabalíns.

#### Getnaðarvarnarlyfin noretísterón og/eða etínýlöstradíól

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

#### Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfi

Pregabalín getur aukið áhrif etanóls og lórazepam. Í klínískum samanburðarrannsóknum höfðu endurteknir skammtar af pregabalín til inntöku gefnir á sama tíma og oxýkódón, lórazepam eða etanól engin klínískt mikilvæg áhrif á öndun. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá öndunarbílun og dái hjá sjúklingum sem taka pregabalín og önnur lyf sem slæva miðtaugakerfið. Pregabalín virðist auka á skerðingu af völdum oxýkódóns á skilvitlega- og grófhreyfivirkni (cognitive and gross motor function).

#### Milliverkanir og aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá öldruðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir á lyfhrifamilliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn þar sem hugsanleg hætta fyrir menn er óþekkt.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun pregabalíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pregabalin Sandoz ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (ef ávinningur fyrir móður vegur augljóslega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

#### Brjóstgjöf

Pregabalín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Áhrif pregabalíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pregabalíni.

#### Frjósemi

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

Í klínískri rannsókn sem framkvæmd var til að meta verkun pregabalíns á hreyfanleika sæðisfrumna var heilbrigðum karlmönnum gefið 600 mg af pregabalíni á sólarhring. Eftir þrjá mánuði meðferðar höfðu engin áhrif á hreyfanleika sæðisfrumna komið fram.

Frjósemisrannsókn á kvenrottum hefur sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun. Frjósemisrannsóknir hjá karlrottum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun og þroska. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pregabalin Sandoz hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Pregabalin Sandoz getur valdið sundli og svefnhöfuga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða stjórna flóknum vélum eða fást við önnur áhættusöm verk áður en þeir vita hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þeirra til að vinna slík verk.



## 4.8 Aukaverkanir

Alls fengu rúmlega 8.900 sjúklingar pregabalín í klínískum rannsóknum á pregabalíni þar af yfir 5.600 í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sundl og svefnhöfgi. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi miklar. Í öllum samanburðarránsóknunum var hlutfall þeirra sem hættu vegna aukaverkana 12 % hjá sjúklingum sem fengu pregabalín og 5 % hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar úr pregabalínhópnum hættu voru sundl og svefnhöfgi.

Í töflu 2 eru allar aukaverkanir, sem komu fram oftast en við notkun lyfleysu og hjá fleirum en einum sjúklingi, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar sem greint er frá geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samtímis lyfjameðferð.

Við meðferð á miðlægum taugaverkjum í kjölfar mænuskaða kom fram aukin tíðni aukaverkana almennt og aukaverkana frá miðtaugakerfi, sérstaklega svefnhöfgi (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir til viðbótar, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skráðar í töflunni hér fyrir neðan í skáletri.

**Tafla 2. Aukaverkanir pregabalíns**

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkun
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Algengar	Nefkoksbólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð.
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	<i>Ofnæmi.</i>
Mjög sjaldgæfar	<i>Ofsabjúgur, ofnæmisviðbrögð.</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Aukin matarlyst.
Sjaldgæfar	Lystarleysi, blóðsykurslækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	Velliðunartilfinning, ringlun, skapstyggð, vistarfirring, svefnleysi, minnkuð kynhvöt.
Sjaldgæfar	Ofskynjanir, kvíðakast, óeirð (restlessness), æsingur, þunglyndi, depurð, ofsakæti (elevated mood), <i>árásarhneigð</i> , skapsveiflur, sjálfhvarf (depersonalisation), málstol, óvenjulegir draumar, aukin kynhvöt, fullnæging næst ekki (anorgasmia), sinnuleysi (apathy).
Mjög sjaldgæfar	Hömluleysi (disinhibition).

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur.
Algengar	Ósamhæfing hreyfinga, skortur á samhæfingu, skjálfti, tormæli, minnisleysi, minnstruflun, einbeitingarskortur, náladofi, snertiskynsminnkun, rón, jafnvægistruflun, drungi.
Sjaldgæfar	Yfirlið, hugstol, vöðvarkjakrampi, <i>meðvitundarleysi</i> , skynhreyfiofyrirbærni, hreyfingartregða, réttstöðusundl, starfsriða, augntin, skilvitleg truflun, <i>andleg skerðing</i> , talörðugleikar, vantaugaviðbrögð, ofurnæmt snertiskyn, sviðatilfinning, bragðleysi, <i>lasleiki</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Krampar</i> , lyktarglöp, vanhreyfni, skriftarörðugleikar.
<b>Augu</b>	
Algengar	Þokusýn, tvísýni.
Sjaldgæfar	Minnkun á jaðarsjón, sjóntruflun, augnbólga, breyting á sjónsviði, minnkuð sjónskerpa, augnverkur, augnþreyta, glampar fyrir augum, augnþurrkur, aukin társeyting, erting í augum.
Mjög sjaldgæfar	<i>Sjónmissir</i> , <i>glærubólga</i> , sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni (altered visual depth perception), ljósopsstæring, rangeygi, ofbirta.
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	Svimi.
Sjaldgæfar	Ofurnæm heyrn.
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hraðtaktur, fyrstu gráðu gáttasleglarof, hægur sínustaktur, <i>hjärtabilun</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Lenging QT-bils</i> , sínushraðtaktur, hjartsláttaröregla (sinus arrhythmia).
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, hitasteypa, roði, útlimakuldi.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Mæði, blóðnasir, hósti, nefstífla, nefslímubólga, hrotur, nefþurrkur.
Mjög sjaldgæfar	<i>Lungnabjúgur</i> , herpingur í hálsi.
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst, <i>ógleði</i> , hægðatregða, <i>niðurgangur</i> , vindgangur, uppþemba, munnþurrkur.
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæði (gastrooesophageal reflux disease), mikil munnvatnsframleiðsla, vanskynnæmi í munni.
Mjög sjaldgæfar	Skinuholsvökvi, brisbólga, <i>bólgin tunga</i> , kyngingartregða.
<b>Lifur og gall</b>	
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarensím*

<b>Flokkun eftir líffærakerfum</b>	<b>Aukaverkun</b>
Mjög sjaldgæfar	Gula
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabíllun, lifrabólga
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot með smáþrymlum, ofsakláði, ofsvitnun, <i>kláði</i> .
Mjög sjaldgæfar	<i>Stevens Johnson heilkenni</i> , kaldur sviti.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, hálskrampi.
Sjaldgæfar	Liðbólga, vöðvaþrautir, vöðvakippir, hálsverkur, vöðvastífleiki.
Mjög sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Þvagleki, þvaglátstregða.
Mjög sjaldgæfar	Nýrnabilun, þvagþurrð, <i>þvagteppa</i> .
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Ristrufun
Sjaldgæfar	Kynlífsrangstarfsemi, seinkun á sáðláti, tíðaþrautir, verkir í brjóstum.
Mjög sjaldgæfar	Tíðaleysi, útferð úr brjóstum (breast discharge), brjóstastækkun, <i>brjóstastækkun hjá körlum</i> .
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Bjúgur í útlimum, bjúgur, óeðlilegt göngulag, dettni, ölvunartilfinning, óeðlileg líðan, þreyta.
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur, <i>andlitsbjúgur</i> , þyngsli fyrir brjósti, verkur, hiti, þorsti, kuldahrollur, þróttleysi.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Þyngdaraukning.
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatínfosfökínasa í blóði, blóðsykurshækkun, fækkun blóðflagna, hækkað kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum, þyngdartap.
Mjög sjaldgæfar	Fækkun hvítra blóðfrumna.

\*Hækkun á alanínámínótransferasa (ALT) og hækkun á aspartatamínótransferasa (AST)

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram hjá sumum sjúklingum bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með pregabalíni hefur verið hætt. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum: svefnleysi, höfuðverk, ógleði, kvíða, niðurgangi, flensulíkem einkennum, krömpum, taugaveiklun, þunglyndi, verkjum, ofsvitnun og sundli, sem bendir til ávanabindingar. Fræða á sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar.

Þegar langtímameðferð með pregabalíni er hætt benda fyrirbyggjandi gögn til þess að tíðni og alvarleiki fráhvarfseinkenna gætu verið skammtaháð.

### Börn

Öryggi pregabalíns sem fram kom í þremur rannsóknum hjá börnum með flogaveiki með staðflogum,

með eða án síðkominna alfloga (12 vikna rannsókn á verkun og öryggi hjá sjúklingum með staðflog, n=295; rannsókn á lyfjahvörfum og þoli, n=65; og 1 árs opin eftirfylgnirannsókn á öryggi, n=54) var svipað og fram kom í rannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í 12 vikna rannsókninni með pregabalín meðferð voru svefnhöfgi, hiti, sýking í efri öndunarvegi, aukin matarlyst, þyngdaraukning og nefkoksþólga (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Eftir stóra skammta eru svefnhöfgi, ringlunarástand, uppnám og eirðarleysi algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Einnig var tilkynnt um flog.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um dá.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf ATC flokkur: N03AX16

Virka efnið pregabalín er gamma amínósmjörfsýru hliðstæða [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

#### Verkunarháttur

Pregabalín binst hliðareiningu ( $\alpha$ 2- $\delta$  prótein) spennustýrðra kalsíumganga í miðtaugakerfinu.

#### Verkun og öryggi

##### *Taugaverkir*

Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á virkni í sykursýkistaugakvilla, við taugahvot eftir herpesýkingar (post herpetic neuralgia) og mænuskaða. Virkni hefur ekki verið könnuð í öðrum taugaverkjámódelum.

Pregabalín skömmun hefur verið rannsökuð í 10 klínískum samanburðarrannsóknum, skömmun tvisvar á dag í allt að 13 vikur og skömmun þrisvar á dag í allt að 8 vikur. Öryggi og verkun eftir skömmun tvisvar á dag og þrisvar á dag reyndust sambærileg.

Í klínískum rannsóknum, á bæði útlægum og miðlægum taugaverkjum, sem stóðu í allt að 12 vikur kom marktæk minnkun verkja fram eftir eina viku og hélst meðan á meðferðinni stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á útlægum taugaverkjum fundu 35 % sjúklinga sem fengu pregabalín og 18 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja. Af þeim sjúklingum sem fundu ekki fyrir svefnhöfga greindu 33 % af þeim sem fengu pregabalín og 18 % af þeim sem fengu lyfleysu frá þessari breytingu til batnaðar. Hjá sjúklingum sem fundu fyrir svefnhöfga, var svörunarhlutfall 48 % hjá þeim sem fengu pregabalín og 16 % hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á miðlægum taugaverkjum fundu 22 % sjúklinga sem fengu

pregabalín og 7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir 50 % minnkun verkja.

### *Flogaveiki*

#### Viðbótarmeðferð

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

Minnkun á tíðni floga kom fram eftir eina viku.

### Börn

Verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við flogaveiki hjá börnum yngri en 12 ára og hjá unglíngum hefur ekki verið staðfest. Aukaverkanirnar sem fram komu í rannsóknum á lyfjahvörfum og þoli sem tóku til sjúklinga á aldrinum 3 mánaða til 16 ára (n=65) með staðflog voru svipaðar og þær sem fram komu hjá fullorðnum. Niðurstöður úr 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 295 börnum á aldrinum 4 til 16 ára til að meta verkun og öryggi pregabalíns sem viðbótarmeðferð við staðflogum og úr 1 árs opinni öryggisrannsókn hjá 54 börnum á aldrinum 3 mánaða til 16 ára með flogaveiki benda til þess að aukaverkanirnar hiti og efri öndunarfærasýkingar komi oftast fram en í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Í 12 vikna samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu börn pregabalín 2,5 mg/kg/dag (að hámarki 150 mg/dag), pregabalín 10 mg/kg/dag (að hámarki 600 mg/dag) eða lyfleysu. Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti 50% fækkun staðfloga, miðað við upphafsgildi, var 40,6% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 10 mg/kg/dag (p=0,0068 miðað við lyfleysu), 29,1% hjá þeim sem fengu meðferð með pregabalíni 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 miðað við lyfleysu) og 22,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Einlyfja meðferð (nýgreindir sjúklingar)

Skömmtun pregabalíns tvisvar á dag hefur verið rannsökuð í 1 klínískri samanburðarrannsókn sem stóð í 56 vikur. Pregabalín náði ekki sambærilegri virkni (non-inferiority) við lamotrigín miðað við 6 mánaða flogalausán endapunkt. Öryggi pregabalíns og lamotrigíns var svipað og þau þoldust vel.

### *Almenn kvíðaröskun*

Pregabalín hefur verið rannsakað í 6 samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í 4-6 vikur, rannsókn hjá öldruðum sem stóð yfir í 8 vikur og í langtímarannsókn til að koma í veg fyrir endurkomu sjúkdóms þar sem fylgst var með endurkomu sjúkdóms í tvíblindri rannsókn í 6 mánuði.

Linun einkenna almennrar kvíðaröskunar skilgreind samkvæmt „Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)“ kom fram á 1.viku.

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

Í samanburðarrannsóknum, greindi hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með pregabalíni frá þokasýn sem í flestum tilfellum gekk til baka þegar meðferð var haldið áfram, en sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum var framkvæmt sjónpróf á yfir 3.600 sjúklingum (þ.m.t. mæld sjónskerpa, sjónsvið mælt og augnspeglun með vikkuðu sjáaldri). Sjónskerpa minnkaði hjá 6,5 % sjúklinga sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 4,8 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar á sjónsviði komu fyrir hjá 12,4 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 11,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Breytingar sáust við augnspeglun hjá 1,7 % þeirra sem fengu meðferð með pregabalíni og hjá 2,1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahlvörf pregabalíns við jafnvægi eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með flogaveiki sem fengu flogaveikilyf og sjúklingum með viðvarandi verki.

### Frásog

Pregabalín frásogast hratt þegar það er tekið inn á fastandi maga og hámarksþéttni í plasma næst á innan við 1 klst. bæði þegar lyfið er gefið í einum skammti og í endurteknum skömmtum. Aðgengi pregabalíns eftir inntöku er áætlað  $\geq 90\%$  og er óháð skammti. Eftir endurtekna gjöf næst jafnvægi innan 24-48 klst. Hraði pregabalín frásogs minnkar þegar það er gefið með mat og kemur það fram sem um það bil 25-30 % lækkun á  $C_{max}$  og um það bil 2,5 klst. seinkun á  $t_{max}$ . Gjöf með mat hefur samt sem áður engin klínískt marktæk áhrif á magn þess pregabalíns sem frásogast.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Pregabalín skilst fyrst og fremst út úr blóðrás líkamans sem óbreytt lyf með útskilnaði um nýrun. Meðal helmingunartími brotthvarfs pregabalíns er 6,3 klst. Plasma- og nýrnaúthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 5.2: Skert nýrnastarfsemi).

Nauðsynlegt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf pregabalíns eru línuleg innan ráðlagðra sólarhringsskammta. Breytileiki lyfjahlvarfa pregabalíns milli þátttakenda er lítil ( $< 20\%$ ). Lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta eru fyrirsjáanleg útfra gögnum fyrir einn skammt. Þess vegna er ekki þörf á að fylgjast reglulega með plasmáþéttni pregabalíns.

### Kyn

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

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun pregabalíns er í beinu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Pregabalín er auk þess fjarlægð á áhrifaríkan hátt úr plasma með blóðskilun (eftir 4 klst. blóðskilun hefur plasmáþéttni pregabalíns minnkað um 50 %). Þar sem úthreinsun um nýru er aðalútskilnaðarleiðin, þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og bæta við skammti eftir blóðskilun (sjá kafla 4.2 töflu 1).

### Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem pregabalín umbrotnar ekki og er fyrst og fremst skilið út með þvagi á óbreyttu formi, er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á þéttni pregabalíns í plasma.

### Börn

Lyfjahlvörf pregabalíns voru metin hjá börnum með flogaveiki (aldurshópar: 1 til 23 mánaða, 2 til 6 ára, 7 til 11 ára og 12 til 16 ára) við skammtana 2,5; 5; 10 og 15 mg/kg/sólarhring í rannsókn á

lyfjahvörfum og þoli.

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

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

Lokahelmingunartími pregabalíns var að meðaltali u.þ.b. 3 til 4 klst. hjá börnum upp að 6 ára aldri og 4 til 6 klst. hjá 7 ára og eldri.

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

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

#### Aldraðir

Úthreinsun pregabalíns hefur tilhneigingu til að minnka með hækkuðum aldri. Þessi minnkun á úthreinsun pregabalíns eftir inntöku er í samræmi við minnkaða kreatínínúthreinsun sem tengist hækkuðum aldri. Minnkun skammta af pregabalíni gæti reynst nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með aldurstengda skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 töflu 1).

#### Konur með barn á brjósti

Lyfjahvörf 150 mg af pregabalíni, gefið á 12 klukkustunda fresti (300 mg á sólarhring), voru metin hjá 10 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Brjóstgjöf hafði lítil eða engin áhrif á lyfjahvörf pregabalíns. Pregabalín skildist út í brjóstamjólki með meðalplasmaþéttni við jafnvægi sem er u.þ.b. 76% af þeirri hjá móður. Áætlaður skammtur ungbarna úr brjóstamjólki (miðað við neyslu 150 ml/kg/sólarhring að meðaltali) kvenna sem fengu 300 mg/sólarhring eða hámarksskammt, 600 mg/sólarhring, er 0,31 eða 0,62 mg/kg/sólarhring, í sömu röð. Þessir áætluðu skammtar eru u.þ.b. 7% af heildarskammti móður á sólarhring miðað við mg/kg.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í klínískum skömmtum þóldist pregabalín vel í hefðbundnum lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta í rottum og öpum komu fram áhrif á miðtaugakerfið þar á meðal vanvirkni, ofvirkni og ósamhæfing hreyfinga. Aukin tíðni sjónurýrnunar (retinal atrophy) sem venjulega sést hjá öldruðum albínóa rottum kom fram eftir langtíma pregabalín útsetningu sem var meira en fimmföld meðalútsetning hjá mönnum eftir ráðlagða skammta.

Pregabalín reyndist ekki hafa fósturskemmandi áhrif hjá músum, rottum og kaninum. Eituráhrif á fóstur í rottum og kaninum komu eingöngu fram þegar útsetningin var meiri en hjá mönnum. Í rannsóknum á eituráhrifum fyrir og eftir fæðingu hafði pregabalín eituráhrif á þroska afkvæma hjá rottum þegar útsetningin var meiri en tvöföld ráðlögð hámarks útsetning hjá mönnum.

Skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sáust eingöngu við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð. Skaðleg áhrif á æxlunarfæri karlrotta og gæði sæðis voru afturkræf og komu eingöngu fram við útsetningu sem var mun meiri en útsetning við meðferð eða voru tengdar sjálfsprottnu hrörnunarferli á æxlunarfærum rottunnar. Því voru áhrifin talin hafa litla eða enga klíníska þýðingu.

Pregabalín hefur ekki áhrif á erfðaeftni samkvæmt mörgum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Krabbameinsvaldandi áhrif pregabalíns voru athuguð í rannsóknum á rottum og músum sem stóðu í

tvö ár. Engin merki um æxli komu fram hjá rottum eftir allt að 24 falda meðal útsetningu hjá mönnum eftir hámarks ráðlagðan skammt hjá mönnum, 600 mg/sólarhring. Hjá músum kom ekki fram aukin tíðni æxla eftir útsetningu sambærilega við meðal útsetningu hjá mönnum, en aukin tíðni æðasarkmeins kom fram eftir meiri útsetningu. Þessi pregabalínháða æxlismyndun hjá músum hefur í för með sér breytingar á blóðflögum samfara fjölgun æðaþelsfrumna, en hefur ekki áhrif á erfðaefni. Þessar breytingar á blóðflögum komu hvorki fram hjá rottum né mönnum, byggt á klínískum gögnum úr skammtíma- og takmörkuðum langtíma rannsóknum. Engin vísbending er um slíka áhættu hjá mönnum.

Eiturverkanir, sem komu fram hjá ungum rottum, eru ekki frábrugðnar eiturverkunum sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Hinsvegar eru ungar rottur viðkvæmari. Við meðferðarskammta komu fram vísbendingar um klínísk einkenni frá miðtaugakerfi, ofvirkni og tannagnístran og breytingar á vexti (tímabundin bæling á þyngdaraukningu). Áhrif á tímgunarhring komu fram eftir skammta sem samsvöruðu fimmföldum meðferðarskömmtum hjá mönnum. Minnkuð svörun við hljóðáreiði kom fram í ungum rottum 1-2 vikum eftir meira en tvöfalda meðferðarskammta hjá mönnum. Áhrifin voru ekki lengur til staðar 9 vikum eftir útsetningu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt maíssterkja  
Maíssterkja  
Talkúm.

#### Hylkið sjálft

Matarlím  
Títantvíoxíð (E171)  
Járnoxíð, gult (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)  
Járnoxíð, svart (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.  
Eftir að ílátið er rofið: 6 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PVDC//álþynnur.  
HDPE ílát með PP skrúfloki.

#### Pakkingastærðir:

Þynnupakkingar: 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eða 120 (2 x 60) hörð hylki.  
Þynnupakkingar (stakir skammtar): 56 x 1, 84 x 1 (2 x 42), 100 x 1 (2 x 50) eða 210 x 1 (3 x 70) hörð hylki.



Pakkningar með ílátum: 100, 200 eða 250 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austurríki

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1011/069-083

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 2015

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 25 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
70 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
120 hörð hylki  
56 x 1 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki  
100 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/001-010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 25 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA FYRIR ÍLÁT OG ÁLETRUN FYRIR ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 25 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

200 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/084

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 50 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/011-017

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 50 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA FYRIR ÍLÁT OG ÁLETRUN FYRIR ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 50 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

200 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/085

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA FYRIR ÍLÁT OG ÁLETRUN FYRIR ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 hörð hylki  
200 hörð hylki  
250 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/031-033

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
70 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
120 hörð hylki  
14 x 1 hörð hylki  
56 x 1 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki  
100 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/018-029

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MERKIMÍÐI Á YTRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGA PAKKAÐ Í PLASTFILMU (ÞAR MEÐ TALID BLÁA BOXID)**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakning: 210 x 1 (3 öskjur með 70 x 1) hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/030

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**FJÖLPAKKNING – ÁN BLÁA BOXINS**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

70 x 1 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/030

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 75 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 100 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki  
100 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/034-041

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 100 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA FYRIR ÍLÁT OG ÁLETRUN FYRIR ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 hörð hylki  
200 hörð hylki  
250 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/054-056

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
70 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
120 hörð hylki  
56 x 1 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki  
100 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/042-052

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MERKIMÍÐI Á YTRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGA PAKKAÐ Í PLASTFILMU (ÞAR MEÐ TALID BLÁA BOXID)**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakning: 210 x 1 (3 öskjur með 70 x 1) hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**



Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/053

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**FJÖLPAKKNING – ÁN BLÁA BOXINS**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

70 x 1 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/053

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 150 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 200 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
84 x 1 hörð hylki  
100 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

**ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1011/057-062

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 200 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 225 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 225 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
56 hörð hylki  
70 hörð hylki  
84 hörð hylki  
100 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**



**ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1011/063-068

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 225 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 225 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA FYRIR ÍLÁT OG ÁLETRUN FYRIR ÍLÁT**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 hörð hylki  
200 hörð hylki  
250 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/081-083

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja: Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 hörð hylki  
21 hörð hylki  
28 hörð hylki  
56 hörð hylki  
70 hörð hylki  
56 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

**ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1011/069-073  
EU/1/15/1011/077

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### MERKIMÍÐI Á YTRI UMBÚÐIR FJÖLPÁKKNINGA PAKKAÐ Í PLASTFILMU (ÞAR MEÐ TALID BLÁA BOXID)

#### 1. HEITI LYFS

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki  
pregabalín

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af pregabalíni.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 84 (2 öskjur með 42) hörð hylki.  
Fjölpakkning: 100 (2 öskjur með 50) hörð hylki.  
Fjölpakkning: 120 (2 öskjur með 60) hörð hylki.  
Fjölpakkning: 84 x 1 (2 öskjur með 42 x 1) hörð hylki.  
Fjölpakkning: 100 x 1 (2 öskjur með 50 x 1) hörð hylki.  
Fjölpakkning: 210 x 1 (3 öskjur með 70 x 1) hörð hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****FJÖLPAKKNING – ÁN BLÁA BOXINS****1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af pregabalíni.

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

42 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.  
50 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.  
60 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.  
42 x 1 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.  
50 x 1 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.  
70 x 1 hörð hylki. Fjölpakkning, má ekki selja eitt og sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

**ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. *[Eingöngu á ytri umbúðum]*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

*[Eingöngu á ytri umbúðum]*

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Pregabalin Sandoz 300 mg hörð hylki  
pregabalín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Pregabalin Sandoz og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pregabalin Sandoz
3. Hvernig nota á Pregabalin Sandoz
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pregabalin Sandoz
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Pregabalin Sandoz og við hverju það er notað

Pregabalin Sandoz tilheyrir flokki lyfja sem eru notuð við meðferð á flogaveiki, taugaverkjum og almennri kvíðaröskun hjá fullorðnum.

**Útlægir og miðlægir taugaverkir:** Pregabalin Sandoz er notað til meðhöndlunar á langvarandi verkjum af völdum taugaskemmda. Fjöldi mismunandi sjúkdóma getur valdið útlægum taugaverkjum, svo sem sykursýki eða ristill. Verkjatilfinningunni hefur verið lýst sem: hita, sviða, slætti, skoti, sting, nístandi, krampa, verk, dofa, tilfinningaleysi, náladofa. Skapbreytingar, svefntruflanir og þróttleysi (þreyta) geta einnig fylgt útlægum og miðlægum taugaverkjum og þeir geta haft áhrif á líkamlega og félagslega virkni sem og almenn lífsgæði.

**Flogaveiki:** Pregabalin Sandoz er notað til meðhöndlunar á sérstakri tegund af flogaveiki (staðflog með eða án síðkominna alfloga – flogaköst sem byrja í einum ákveðnum hluta heilans) hjá fullorðnum. Læknirinn mun ávísa þér Pregabalin Sandoz þegar núverandi meðferð dugar ekki lengur til þess að ná tökum á flogaveikinni. Þú átt að taka Pregabalin Sandoz sem viðbótarmeðferð við þá meðferð sem þú ert þegar á. Pregabalin Sandoz er ekki ætlað til að nota eitt og sér og á alltaf að nota með öðrum flogaveikilyfjum.

**Almenn kvíðaröskun:** Pregabalin Sandoz er notað til meðhöndlunar á almennri kvíðaröskun. Einkenni almennrar kvíðaröskunar eru langvarandi mikill kvíði og áhyggjur sem erfitt er að hafa stjórn á. Önnur einkenni almennrar kvíðaröskunar geta verið eirðarleysi eða spenna, þreyta, einbeitingarskortur eða minnisleysi, skapstyggð, vöðvaspenna eða svefnerfiðleikar. Þetta er frábrugðið daglegri streitu og spennu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Pregabalin Sandoz

### Ekki má nota Pregabalin Sandoz:

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir pregabalíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Pregabalin Sandoz er notað.

- Sumir sjúklingar sem taka pregabalín hafa greint frá einkennum sem benda til ofnæmisviðbragða. Meðal einkenna eru bólga í andliti, vörum, tungu og koki og útbreidd húðútbrot. Hafðu strax samband við læknum ef þú verður var/vör við einhver þessara einkenna.
- Pregabalin hefur verið tengt sundli og svefnhöfuga sem getur aukið fjölda áverka vegna slysa (byltur) hjá öldruðum. Farðu því gætlega þar til þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig.
- Pregabalin Sandoz getur valdið þokusýn eða sjónmissi, eða öðrum breytingum á sjón, sem margar eru tímabundnar. Hafðu strax samband við læknum ef þú verður var/vör við breytingar á sjóninni.
- Vera má að breyta þurfi skömmtun sykursýkilyfja hjá þeim sjúklingum með sykursýki sem þyngjast meðan á meðferð með pregabalíni stendur.
- Ákveðnar aukaverkanir, svo sem syfja, geta verið algengari hjá sjúklingum með mænuskaða þar sem þeir geta einnig verið að taka önnur lyf til að meðhöndla t.d. verki eða síbeygjukrampa (spasticity) sem hafa hliðstæðar aukaverkanir og pregabalin og alvarleiki þeirra getur orðið meiri þegar lyfin eru notuð samtímis.
- Greint hefur verið frá tilfellum um hjartabilun hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð með pregabalíni stóð; meirihluti þessara sjúklinga voru aldraðir með hjarta- og æðasjúkdóma. **Ef þú hefur sögu um hjartasjúkdóma skaltu segja læknum frá því áður en meðferð með lyfinu hefst.**
- Greint hefur verið frá tilfellum um nýrnabilun hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð með pregabalíni stóð. Ef þú tekur eftir minnkuðum þvaglátum á meðan þú tekur Pregabalin Sandoz, skaltu láta lækni vita þar sem stöðvun meðferðar getur orðið til þess að þetta lagist.
- Vart hefur orðið við sjálfsskaðahugsanir eða sjálfsvígshugsanir hjá fáeinum einstaklingum sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum eins og Pregabalin Sandoz. Ef þú færð einhvern tíma þess konar hugsanir skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- Truflanir á starfsemi meltingarfæra (t.d. hægðatregða, garnastífla eða garnalömun) geta átt sér stað þegar Pregabalin Sandoz er tekið samtímis öðrum lyfjum sem valdið geta hægðatregðu (t.d. sumum gerðum verkjalyfja). Láttu læknum vita ef þú færð hægðatregðu, einkum ef þú átt vanda til að fá hægðatregðu.
- Áður en þú notar lyfið skaltu upplýsa læknum ef þú hefur átt við áfengissýki að stríða, hefur misnotað lyf eða verið háður/háð lyfjum. Ekki taka meira af lyfinu en læknum hefur ávísað.
- Greint hefur verið frá krömpum meðan á notkun pregabalíns stendur eða stuttu eftir að notkun pregabalíns er hætt. Hafðu samstundis samband við læknum ef þú færð krampa.
- Greint hefur verið frá minnkaðri heilastarfsemi (heilakvilla) hjá nokkrum sjúklingum sem eru með aðra sjúkdóma og taka pregabalin. Láttu læknum vita ef þú hefur verið með einhverja alvarlega sjúkdóma, þ.m.t. lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

## **Börn og unglingar**

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára) og því er notkun pregabalíns ekki ráðlögð fyrir þennan aldurshóp.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Pregabalin Sandoz**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Pregabalin Sandoz og ákveðin lyf geta haft áhrif á verkun hvers annars (milliverkanir). Þegar Pregabalin Sandoz er notað samtímis ákveðnum lyfjum, getur Pregabalin Sandoz aukið aukaverkanir þeirra, þ.m.t. öndunarbílun og dá. Sundl, syfja og einbeitingarskortur geta hugsanlega aukist ef Pregabalin Sandoz er tekið ásamt lyfjum sem innihalda:

Oxykódón - (notað sem verkjalyf)

Lórazepam - (notað við kvíða)

Áfengi

Pregabalin Sandoz má nota samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

### **Notkun Pregabalin Sandoz með mat, drykk eða áfengi**

Pregabalin Sandoz hylki má taka með eða án matar.

Ekki er ráðlegt að neyta áfengis meðan á meðferð með Pregabalin Sandoz stendur.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Pregabalin Sandoz á ekki að nota á meðgöngu eða við brjóstgjöf, nema læknir hafi ráðlagt það.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Pregabalin Sandoz getur valdið sundli, syfju og skertri einbeitingu. Þú ættir ekki að aka bíl, stjórna flóknum vélum eða takast á við önnur áhættusöm verk fyrr en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á hæfni þína til að vinna slík verk.

## **3. Hvernig nota á Pregabalin Sandoz**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun ákveða hvaða skammtur hentar þér.

Pregabalin Sandoz er eingöngu ætlað til inntöku.

### **Útlægir og miðlægir taugaverkir, flogaveiki eða almenn kvíðaröskun:**

- Taktu þann fjölda hylkja sem læknirinn hefur mælt fyrir um.
- Skammturinn sem var ákveðinn fyrir þig og þitt ástand er venjulega á milli 150 mg og 600 mg á sólarhring.

Læknirinn mun segja þér að taka Pregabalin Sandoz tvisvar eða þrisvar sinnum á sólarhring. Ef þú átt að taka Pregabalin Sandoz tvisvar á sólarhring skaltu taka það einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi, alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ef þú átt að taka Pregabalin Sandoz þrisvar á dag skaltu taka það einu sinni að morgni, einu sinni um miðjan daginn og einu sinni að kvöldi, alltaf á sama tíma sólarhringsins.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrif Pregabalin Sandoz vera of mikil eða of lítil.

Ef þú ert eldri sjúklingur (eldri en 65 ára) skaltu taka Pregabalin Sandoz á venjulegan hátt nema ef þú ert með einhverja nýrnasjúkdóma.

Læknirinn getur ávísað annarri skammtaáætlun og/eða skömmtun ef þú ert með nýrnasjúkdóm.

Gleyptu hylkið heilt með vatni.

Haltu áfram að nota Pregabalin Sandoz þar til læknirinn ákveður að hætta meðferðinni.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur Pregabalin Sandoz en mælt er fyrir um**

Hafðu samstundis samband við lækinn eða farðu á næstu bráðamóttöku sjúkrahúss. Hafðu öskjuna eða glasið með Pregabalin Sandoz hylkjunum meðferðis. Áhrifin af því að nota stærri Pregabalin Sandoz skammt en mælt er fyrir um geta verið syfja, ringlun, þirringur eða eirðarleysi. Einnig hefur verið tilkynnt um krampaköst.

#### **Ef gleymist að taka Pregabalin Sandoz**

Það er mikilvægt að taka Pregabalin Sandoz reglulega og alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ef þú gleymir að taka einn skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því, nema komið sé að næsta skammti. Ef svo er skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að taka Pregabalin Sandoz**

Ekki hætta að nota Pregabalin Sandoz nema læknir hafi ráðlagt það. Ef meðferð er hætt á að hætta notkuninni smám saman á að minnsta kosti einni viku.

Þegar skammtíma- og langtímameðferð með Pregabalin Sandoz er hætt geta komið fram ákveðnar aukaverkanir. Þær eru m.a. svefnerfiðleikar, höfuðverkur, ógleði, kvíðatilfinning, niðurgangur, flensulík einkenni, krampar, taugaveiklun, þunglyndi, verkir, sviti og sundl. Þessi einkenni geta koma oftar fyrir eða verið alvarlegri hjá þeim sem tekið hafa Pregabalin Sandoz í lengri tíma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- Sundl, syfja, höfuðverkur.

### **Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- Aukin matarlyst.
- Vellíðunartilfinning, ringlun, vistarfirring, minnkaður áhugi á kynlífi, skapstýggð.
- Eftirtektarleysi, klaufaskapur, minnstruflun, minnisleysi, skjálfti, talörðugleikar, dofatilfinning, doði, róun, drungi, svefnleysi, þreyta, óeðlileg líðan.
- Þokusýn, tvísýni.
- Svimi, jafnvægistruflun, dettni.
- Munnþurrkur, hægðatregða, uppköst, vindgangur, niðurgangur, ógleði, uppþemba.
- Stinningarvandamál.
- Þroti á líkama, þ.m.t. útlimum.
- Ölvunartilfinning, óeðlilegt göngulag.
- Þyngdaraukning.
- Vöðvakrampar, liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum.



- Særindi í hálsi.

### **Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**

- Minnkuð matarlyst, þyngdartap, lágur blóðsykur, hár blóðsykur.
- Breytingar á sjálfsmynd, eirðarleysi, þunglyndi, æsingur, skapsveiflur, málstol, ofskynjanir, óeðlilegir draumar, kvíðakast, tilfinningadeyfð, árásarhneigð, ofsakæti, andleg skerðing, erfiðleikar með hugsanir, aukinn áhugi á kynlífi, truflun á kynlífi þ.m.t. vangeta til að ná fullnægingu, seinkun á sáðláti.
- Breytingar á sjón, óvenjulegar augnhreyfingar, sjónbreytingar þ.m.t. þrenging á sjónsviði, glampar fyrir augum, rykkjótta hreyfingar, minnkuð viðbrögð, ofvirkni, sundl í uppréttri stöðu, viðkvæm húð, bragðskynsmisssir, sviðatilfinning, hreyfiskjálfti, minnkuð meðvitund, meðvitundarleysi, yfirlíð, aukið næmi fyrir hávaða, vanlíðan.
- Augnþurrkur, augnbólga, augnverkur, augnþreyta, vot augu, erting í augum.
- Hjartsláttartruflanir, aukinn hjartsláttur, lækkaður blóðþrýstingur, hækkun blóðþrýstingur, breytingar á hjartslætti, hjartabilun.
- Roði, hitasteypur.
- Öndunarerfiðleikar, þurrkur í nefi, nefstífla.
- Aukin munnvatnsframleiðsla, brjóstsviði, doði umhverfis munn.
- Aukin svitamyndun, útbrot, kuldahrollur, hiti.
- Vöðvakippir, liðbólga, vöðvastifleiki, verkir þ.m.t. vöðvaverkir, verkur í hálsi.
- Brjóstverkur.
- Erfiðleikar við eða sársaukafull þvagli, þvagleki.
- Þróttleysi, þorsti, þyngsli fyrir brjósti.
- Breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna og lifrarprófa (hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun á alanínámínótransferasa, hækkun á aspartatamínótransferasa, fækkun blóðflagna, daukfyrningafæð, hækkun á kreatínín í blóði, minnkað blóðkalíum).
- Ofnæmi, andlitsbjúgur, kláði, ofsakláði, nefrennsli, blóðnasir, hósti, hrotur.
- Sársaukafullar tíðir.
- Hand- og fót kuldi.

### **Mjög sjaldgæfar: geta komið fram allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**

- Óeðlilegt lyktarskyn, sveiflusýni, breyting á dýptarsjónskyni, ofbirta, sjónmissir.
- Stækkuð sjáöldur, rangeygi.
- Kaldur sviti, herpingur í hálsi, bólga í tungu.
- Brisbólga.
- Kyngingartregða.
- Hæg eða minnkuð hreyfing líkamans.
- Skriftarerfiðleikar.
- Aukinn vökvi í kviðarholi.
- Vökvi í lungum.
- Krampar.
- Breytingar á hjartalínuriti (ECG) sem eru í samræmi við hjartsláttartruflanir.
- Vöðvaskemmdir.
- Útferð úr brjóstum, óeðlileg brjóstastækkun, brjóstastækkun hjá körlum.
- Tíðatruflanir.
- Nýrnabilun, minnkað þvagnmagn, þvageppa.
- Fækkun hvítra blóðfrumna.
- Óviðeigandi hegðun.
- Ofnæmisviðbrögð (geta m.a. verið erfiðleikar við andardrátt, bólga í augum (glærubólga) og alvarleg húðviðbrögð sem einkennast af útbrotum, blóðrum í húð, flögnun húðar og verkjum).
- Gula (gullnun húðar og augna).

### **Koma örsjaldan fyrir: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum**

- Lifrabílan.
- Lifrabólga.

**Ef þú færð bjúg í andliti eða tungu eða ef húð verður rauð og blöðrur myndast eða húð flagnar skaltu tafarlaust hafa samband við lækni.**

Ákveðnar aukaverkanir, svo sem syfja, geta verið algengari hjá sjúklingum með mænuskaða þar sem þeir geta einnig verið að taka önnur lyf til að meðhöndla t.d. verki eða síbeygjukrampa (spasticity) sem hafa hliðstæðar aukaverkanir og pregabalín og alvarleiki þeirra getur orðið meiri þegar lyfin eru notuð samtímis.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Pregabalin Sandoz

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, ílátinu eða öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

HDPE glös: Notið innan 6 mánaða eftir að umbúðirnar eru rofnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Pregabalin Sandoz inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pregabalín. Hvert hart hylki inniheldur 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg eða 300 mg pregabalín.
- Önnur innihaldsefni eru forhleypt maíssterkja, maíssterkja, talkúm, matarlím, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) (allir styrkleikar nema 150 mg) rautt járnnoxíð (E172) (allir styrkleikar nema 50 mg og 150 mg), svart járnnoxíð (E172) (aðeins 25 mg og 300 mg).

### Lýsing á útliti Pregabalin Sandoz og pakkningastærðir

25 mg hylki	Fölgulbrúnn, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 4 (14,3 mm x 5,3 mm, fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
50 mg hylki	Ljósugulur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
75 mg hylki	Rauður, ógagnsær efri partur og hvítur, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
100 mg hylki	Rauður, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
150 mg hylki	Hvítur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

200 mg hylki	Fölappelsínugulur, ógagnsær efri partur og neðri partur, hylki af stærð 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
225 mg hylki	Fölappelsínugulur, ógagnsær efri partur og hvítur, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.
300 mg hylki	Rauður, ógagnsær efri partur og fölgulbrúnn, ógagnsær neðri partur, hylki af stærð 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fyllt með hvítu eða næstum hvítu dufti.

Pregabalin Sandoz er fáanlegt í eftirtöldum pakkningum:

PVC/PVDC//álþynnur sem pakkað er í öskjur.

PVC/PVDC//álþynnur með stökum skömmtum sem pakkað er í öskjur.

HDPE ílát með PP skrúfloki sem pakkað er í öskjur.

25 mg hylki:

Þynnur með 14, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 56 x 1, 84 x 1 eða 100 x 1 hörðum hylkjum.

HDPE glös með 200 hörðum hylkjum.

50 mg hylki:

Þynnur með 14, 21, 28, 56, 84 eða 100 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 84 x 1 hörðum hylkjum.

HDPE glös með 200 hörðum hylkjum.

75 mg hylki:

Þynnur með 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 14, 56, 84, 100 eða 210 (3 x 70) hörðum hylkjum.

HDPE glös með 100, 200 eða 250 hörðum hylkjum.

100 mg hylki:

Þynnur með 14, 21, 28, 56, 84 eða 100 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 84 eða 100 hörðum hylkjum.

150 mg hylki:

Þynnur með 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 56, 84, 100 eða 210 (3 x 70) hörðum hylkjum.

HDPE glös með 100, 200 eða 250 hörðum hylkjum.

200 mg hylki:

Þynnur með 21, 28, 84 eða 100 hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 84 eða 100 hörðum hylkjum.

225 mg hylki:

Þynnur með 14, 56, 70, 84, 100 eða 120 hörðum hylkjum.

300 mg hylki:

Þynnur með 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eða 120 (2 x 60) hörðum hylkjum.

Stakskammta þynnur með 56, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eða 210 (3 x 70) hörðum hylkjum.

HDPE glös með 100, 200 eða 250 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austurríki

### Framleiðandi

Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@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

**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

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt105  
EE-11312 Tallinn  
Tel.: +372 665 2400  
Info.ee@sandoz.com

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) S.A.C.I.  
Εθνική Οδός No 1 (12ο km)

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas  
Šeimyniškių 3A,  
LT 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 26 36 037  
Info.lithuania@sandoz.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@sandoz.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
ADC Building, Triq L-Esportaturi  
Mriehel, BKR 3000  
Malta  
Tel: +356 2277 8000  
mgatt@medicallogisticsltd.com

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10

Μεταμόρφωση  
GR-144 51 Αθήνα  
Τηλ: +30 210 2811712

#### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro empresarial Parque Notre  
Edificio Roble  
C/Serrano Galvache, N°56  
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  
Tel: + 39 02 96541

#### **Κύπρος**

Panayiotis Hadjigeorgiou  
Γύλντιζ 31, 3042  
CY-000 00 Πόλη: Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
hapanicos@cytanet.com.cy

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  
Tanska  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

#### **Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000

variations.nordic@sandoz.com

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.