

**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 25 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 25 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Ljust gulbrun opak över- och underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter

ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningsymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel,

diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramamat hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råtthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råtthanor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar

deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. De vanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åttstrammingskänsla i halsen
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar



<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrik population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symtom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90\%$  och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på

absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp.

AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för

pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämmning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

Järnoxid svart (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att behållaren har öppnats för första gången: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-behållare med skruvlock av PP.

#### Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 14, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Blisterförpackningar (endos): 56 x 1, 84 x 1 eller 100 x 1 hårda kapslar.

Behållare: 200 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 50 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Ljusbult opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter



ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel,

diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramamat hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar

deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödjande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2$ - $\delta$ -protein) av spänningkänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter



under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symtom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90\%$  och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad

kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

#### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill

associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att behållaren har öppnats för första gången: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-behållare med skruvlock av PP.

#### Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårda kapslar.

Blisterförpackningar:(endos): 84 x 1 hårda kapslar.

Behållare: 200 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Hård kapsel.

Röd opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter

ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicineringsplan.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningsymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.



Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med anti epileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med anti epileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### In vivo studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam,

oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramid hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner

eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomnia, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT-intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödjande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningkänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter

under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symtom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad



kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill

associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter att behållaren har öppnats för första gången: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-behållare med skruvlock av PP.

#### Förpackningsstorlekar:

Blistarförpackningar: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Blistarförpackningar (endos): 14 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eller 210 x 1 (3 x 70) hårda kapslar.

Behållare: 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/018-033

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Röd opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter

ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel,

diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramamat hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar



deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åstammningskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter

under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symptom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad

kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

#### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepade dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill

associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

#### Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårda kapslar.

Blisterförpackningar (endos): 84 x 1 eller 100 x 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**



Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/034-041

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Vit opak över- och underdel, kapselstorlek 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

#### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

#### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

#### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

#### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

#### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfallen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

#### Utsättningsymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med

pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningsymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramid hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på

pregabalinclearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råthanor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

## 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomnia, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	

Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT-intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvetteningar
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	



Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynecomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningsymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrex, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos

varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörtsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

###### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatriska patienter under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med

partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte ”non-inferiority” gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symptom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

#### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad kroppsviktjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

#### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjolk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepade dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande

risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämmning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att behållaren har öppnats för första gången: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-behållare med skruvlock av PP.

#### Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Blisterförpackningar (endos): 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1 eller 210 x 1 (3 x 70) hårda kapslar.

Behållare: 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/042-056

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 200 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 200 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Ljust orange opak över- och underdel, kapselstorlek 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter



ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att peroral diabetesmedel,

diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramat hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar

deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åstammningskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödjande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter



under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symptom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad

kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill

associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

#### Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 21, 28, 84 eller 100 hårda kapslar.

Blisterförpackningar (endos): 84 x 1 eller 100 x 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/057-062

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 225 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 225 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Ljust orange opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter

ytterligare en vecka.

#### Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatinin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfällen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.



Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel,

diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramamat hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalin-clearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar

deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.

#### 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åstammningskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrik population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödjande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

##### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter

under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte "non-inferiority" gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symptom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska provningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad



kroppsviktsjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

#### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepade dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill

associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar: 14, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/063-068

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Röd opak överdel och ljus gulbrun opak underdel, kapselstorlek 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Neuropatisk smärta

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

#### Epilepsi

Pregabalin Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

#### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosintervallet är 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen.

#### *Neuropatisk smärta*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter ett intervall på 3-7 dagar, och vid behov kan dosen ökas till maximalt 600 mg per dag efter ett ytterligare 7-dagars intervall.

#### *Epilepsi*

Behandlingen med pregabalin kan inledas med 150 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter ytterligare en vecka.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Dosintervallet är 150 till 600 mg per dag uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Behandlingsbehovet bör utvärderas regelbundet.

Behandling med pregabalin kan inledas med dosen 150 mg per dag. Beroende på den enskilda patientens svar och tolerans kan dosen ökas till 300 mg per dag efter 1 vecka. Efter ytterligare en vecka kan dosen ökas till 450 mg per dag. Den maximala dosen på 600 mg per dag kan uppnås efter

ytterligare en vecka.

#### *Utsättning av pregabalin*

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis oberoende av indikation (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{\text{serumkreatin}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ för kvinnor})$$

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet inom 4 timmar). För patienter som får hemodialys, ska den dagliga pregabalindosen justeras med hänsyn till njurfunktionen. Utöver den dagliga dosen ska en tilläggsdos ges omedelbart efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys (se Tabell 1).

**Tabell 1. Justering av pregabalindosen med hänsyn till njurfunktionen**

Kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
$\geq 60$	150	600	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Två eller tre doseringstillfällen per dag.
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	Ett eller två doseringstillfällen per dag.
$< 15$	25	75	Ett doseringstillfälle per dag.
Tilläggsdos efter hemodialys (mg)			
	25	100	Engångsdos <sup>+</sup>

\* Total daglig dos (mg/dag) ska fördelas enligt dosregimen för att ge mängden mg/dos

<sup>+</sup> Tilläggsdosen är en engångsdos som tillägg

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för pregabalin hos barn under 12 år och ungdomar (12-17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

## Äldre

Äldre patienter kan behöva en lägre dos av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se 5.2).

## Administreringsätt

Pregabalin Sandoz kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz är endast för peroral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan de diabetespatienter som får viktökning av behandlingen med pregabalin behöva ändra sin hypoglykemiska medicinering.

### Allergiska reaktioner

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller svullnad av de övre luftvägarna.

### Yrsel, somnolens, förlust av medvetande, konfusion och psykisk försämring

Behandlingen med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om förlust av medvetandet, konfusion och psykisk försämring. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter.

### Synrelaterade effekter

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. I kliniska studier där oftalmologiska undersökningar genomfördes sågs en ökad incidens av nedsatt synskärpa och synfältsförändringar i den grupp som fick behandling med pregabalin jämfört med den grupp av patienter som fick behandling med placebo. Incidensen av förändringar av ögonbotten var högre i den grupp som fick behandling med placebo (se avsnitt 5.1).

Synbiverkningar inklusive synnedsättning, dimsyn eller annan påverkan på synskärpan, av vilka många har varit övergående, har också rapporterats efter marknadsintroduktion. Utsättning av pregabalin kan resultera i att dessa synbiverkningar försvinner eller mildras.

### Njursvikt

Fall av njursvikt har rapporterats och i vissa fall har utsättning av pregabalin visat att denna biverkning är reversibel.

### Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika

Det finns otillräckliga data för att stödja utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika i syftet att uppnå monoterapi med pregabalin, när kontroll över anfallen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

### Utsättningsymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal anfall, kan uppkomma under behandling med

pregabalin eller kort efter avslutad pregabalin-behandling.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

#### Hjärtsvikt

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som behandlats med pregabalin. Dessa reaktioner har mestadels påträffats hos äldre patienter med hjärt-kärlsjukdom vid pregabalinbehandling av en neuropatisk indikation. Pregabalin ska användas med försiktighet till dessa patienter. Vid utsättande av pregabalin kan reaktionen avta.

#### Behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens. Detta kan hänföras till en additiv effekt på grund av samtidig medicinering (t.ex. anti-spastiska medel) nödvändig för detta tillstånd. Detta skall tas i beaktande vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för pregabalin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen

Det finns händelser som rapporterats efter marknadsintroduktion relaterade till minskad funktion i nedre mag-tarmsystemet (t ex tarmobstruktion, paralytisk ileus, förstoppning) när pregabalin togs samtidigt med mediciner som potentiellt kan orsaka förstoppning, såsom opioidanalgetika. När pregabalin och opioider kommer att användas i kombination kan åtgärder för att förhindra förstoppning övervägas (särskilt hos kvinnliga patienter och äldre).

#### Felaktig användning, risk för missbruk eller beroende

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin (utveckling av tolerans, dosökningar, läkemedelsuppsökande beteende har rapporterats).

#### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats, främst hos patienter med bakomliggande sjukdomar som kan utlösa encefalopati.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom pregabalin huvudsakligen utsöndras oförändrat i urinen, genomgår försumbar metabolism hos människa (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter), inte hämmar läkemedelsmetabolism *in vitro* samt inte är bundet till plasmaproteiner, är det osannolikt att det kan orsaka eller bli föremål för farmakokinetiska interaktioner.

#### *In vivo* studier och populationsfarmakokinetiska analyser

Följaktligen har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner observerats i *in vivo* studier mellan pregabalin och fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxykodon eller etanol. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att perorala diabetesmedel, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin och topiramid hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på

pregabalinclearance.

#### Perorala antikonceptionella medel, noretisteron och/eller etinylestradiol

Samtidig administrering av pregabalin och de perorala antikonceptionella medlen noretisteron och/eller etinylestradiol påverkar inte steady-state-farmakokinetiken hos någon av substanserna.

#### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol, ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

#### Interaktioner och äldre

Inga specifika farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts på äldre frivilliga. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetoder hos män och kvinnor

Eftersom den potentiella risken för människor är okänd, måste effektiv preventivmetod användas hos kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret).

#### Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Effekten av pregabalin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pregabalin, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om pregabalins effekter på kvinnlig fertilitet.

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalinets effekt på spermierörlighet fick friska män pregabalin med en dosering på 600 mg/dag. Efter 3 månaders behandling fanns det inga effekter på spermierörligheten.

En fertilitetsstudie hos råttthonor har visat skadliga reproduktionseffekter. Fertilitetsstudier hos råttthor har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pregabalin Sandoz har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter avråds från att köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra potentiellt riskfyllda aktiviteter innan det är känt huruvida detta läkemedel påverkar deras förmåga att utföra dessa aktiviteter.



## 4.8 Biverkningar

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter som exponerades för pregabalin, av vilka över 5600 deltog i dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. De vanligast rapporterade biverkningarna var yrsel och somnolens. Biverkningarna var vanligen milda till måttliga i intensitet. I alla kontrollerade studier, var andelen patienter som avbröt studierna på grund av biverkningar 12 % för patienter som fick pregabalin och 5 % för patienter som fick placebo. Devanligaste biverkningarna som resulterade i läkemedelsutsättning hos pregabalinbehandlade grupper var yrsel och somnolens.

I tabell 2 nedan är alla biverkningar, som förekom i högre frekvens än placebo och hos mer än en patient, listade efter klassificering och frekvens (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De listade biverkningarna kan också förknippas med den underliggande sjukdomen och / eller annan samtidig administrering av läkemedel.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar rapporterade efter lansering är inkluderade i listan nedan i *kursiv* stil.

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

Systemorganklass	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Nasofaryngit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga	Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomnia, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	

Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT-intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvetteningar
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	

Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynecomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, ångslan, depression, smärta, hyperhidros och yrsel, vilka kan indikera fysisk tillvänjning. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början.

Vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling tyder data på att incidens och svårighetsgrad av utsättningsymtom kan vara dosrelaterade.

#### Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid tre pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter med partiella anfall, n=295, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrex, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Efter lansering har de vanligast rapporterade biverkningarna efter det att pregabalin tagits i överdos

varit somnolens, förvirring, agitation och rastlöshet. Även krampanfall har rapporterats.

I sällsynta fall har koma rapporterats.

Behandling av pregabalinöverdos bör omfatta allmän understödande behandling och hemodialys kan ges vid behov (se avsnitt 4.2 Tabell 1).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

Den aktiva substansen pregabalin är en gamma-aminosmörtsyra-analog [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra].

#### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -protein) av spänningskänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Neuropatisk smärta*

Effekt har visats i studier på diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi och ryggmärgsskada. Effekt har inte studerats på andra modeller för neuropatisk smärta.

Pregabalin har studerats i 10 kontrollerade kliniska studier i upp till 13 veckor med dosering två gånger per dag och i upp till 8 veckor med dosering tre gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

I kliniska prövningar upp till 12 veckor med avseende på både perifer och central neuropatisk smärta, sågs efter vecka 1 en smärtreduktion som kvarstod under hela behandlingsperioden.

I kontrollerade kliniska prövningar på perifer neuropatisk smärta fick 35 % av pregabalinbehandlade patienter och 18 % av placebobehandlade patienter en 50 %-ig förbättring av smärtan. För patienter som inte upplevde somnolens observerades en sådan förbättring hos 33 % av dem som behandlades med pregabalin och 18 % av dem som fick placebo. För patienter som upplevde somnolens var motsvarande andel 48 % för pregabalin och 16 % för placebo.

I den kontrollerade kliniska prövningen på central neuropatisk smärta fick 22 % av de pregabalinbehandlade patienterna och 7 % av de placebobehandlade patienterna en 50 %-ig förbättring av smärtan.

##### *Epilepsi*

###### *Tilläggsbehandling*

Pregabalin har studerats i 3 kontrollerade kliniska studier under 12 veckors tid med dosering antingen två gånger per dag eller dosering 3 gånger per dag. Effekt- och säkerhetsprofiler för dosering 2 respektive 3 gånger per dag var sammantaget likvärdiga.

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

#### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatrika patienter under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med

partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatrika patienter i åldrarna 4 till 16 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatrika patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika patienter pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

#### Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)

Pregabalin har studerats i en kontrollerad klinisk studie under 56 veckors tid med dosering två gånger per dag. Pregabalin uppnådde inte ”non-inferiority” gentemot lamotrigin baserat på effektparametern 6 anfallsfria månader. Pregabalin och lamotrigin var lika säkra och vältolererade.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin har studerats i 6 kontrollerade studier under 4-6 veckors tid, i en studie på äldre under 8 veckors tid och i en återfallsförebyggande långtidsstudie med en dubbelblind återfallsförebyggande fas på 6 månader.

Lindring av symptom från generaliserat ångestsyndrom enligt Hamiltons ångestskala (HAM-A) observerades vid vecka 1.

I kontrollerade kliniska prövningar (4-8 veckors studietid) hade 52 % av pregabalinbehandlade patienter och 38 % av placebobehandlade patienter åtminstone en 50 %-ig förbättring av totalpoäng enligt HAM-A mätt från baslinjen till prövningens slut.

En högre andel patienter behandlade med pregabalin i kontrollerade studier rapporterade dimsyn jämfört med patienter behandlade med placebo. I de flesta fallen försvann besvären då behandlingen fortgick. Oftalmologiska undersökningar (inklusive undersökning av synskärpa och synfält samt ögonbottenspegling) har genomförts hos över 3600 patienter i kontrollerade kliniska prövningar. Hos dessa patienter sågs en nedsatt synskärpa hos 6,5 % av patienterna behandlade med pregabalin och 4,8 % hos patienterna behandlade med placebo. Synfältsförändringar sågs hos 12,4 % av patienterna behandlade med pregabalin och 11,7 % hos patienterna behandlade med placebo. Förändringar av ögonbotten observerades hos 1,7 % av patienterna behandlade med pregabalin och hos 2,1 % av patienterna behandlade med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Pregabalins farmakokinetik vid steady-state är likartad för friska frivilliga, epilepsipatienter som står på antiepileptika samt för patienter med kronisk smärta.

#### Absorption

Pregabalin absorberas snabbt när det administreras under fasta. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1 timme efter både enkel- och upprepad dosering. Pregabalins orala biotillgänglighet är uppskattad till  $\geq 90$  % och är oberoende av dos. Efter upprepad administrering uppnås steady-state inom 24-48 timmar. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

#### Distribution

I prekliniska studier har det visats att pregabalin passerar blodhjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visats passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos diande råttor. Hos människa är den skenbara distributionsvolymen av pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 l/kg. Pregabalin binds inte till plasmaproteiner.

### Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människa. Efter en dos av radioaktivt märkt pregabalin, var cirka 98 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. N-metylerat derivat av pregabalin, huvudmetaboliten av pregabalin som påträffats i urin, svarade för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier visades inget tecken på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

### Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel.

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (< 20 %). Kinetiken för upprepad dosering kan förutsägas från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

### Kön

Kliniska prövningar har visat att kön inte har någon kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

### Nedsatt njurfunktion

Pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Pregabalin avlägsnas dessutom effektivt från plasma genom hemodialys (efter 4 timmars hemodialys sänks pregabalin plasmakoncentrationer med ungefär 50 %). Eftersom elimination via njurarna är den huvudsakliga eliminationsvägen är det nödvändigt med dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och dostillägg efter hemodialys (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte metaboliseras i någon signifikant grad och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte att nedsatt leverfunktion skulle signifikant förändra plasmakoncentrationer av pregabalin.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för pregabalin utvärderades på pediatrika patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år samt 12 till 16 år) vid dosnivåerna 2,5, 5, 10 och 15 mg/kg/dag i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet.

Efter oral administrering av pregabalin till fastande pediatrika patienter var i allmänhet tiden för att nå högsta plasmakoncentration liknande över hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosen.

Parametrarna  $C_{max}$  och AUC för pregabalin ökade linjärt med ökande dos inom varje åldersgrupp. AUC var 30 % lägre hos pediatrika patienter som vägde under 30 kg på grund av en ökad kroppsviktjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde  $\geq 30$  kg.

Pregabalins slutliga halveringstid var i genomsnitt 3 till 4 timmar hos pediatrika patienter upp till 6 års ålder och 4 till 6 timmar hos patienter som var 7 år och äldre.

En farmakokinetikanalys av populationen visade att kreatininclearance samvarierade signifikant med oral clearance av pregabalin, kroppsvikt samvarierade signifikant med pregabalins skenbara orala distributionsvolym, och dessa förhållanden var liknande hos pediatrika och vuxna patienter.

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

#### Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Minskningen av pregabalins orala clearance är förenlig med de minskningar i kreatininclearance som associeras med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas för patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, Tabell 1).

#### Ammande mödrar

Farmakokinetiken av 150 mg pregabalin administrerad var tolfte timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor åtminstone tolv veckor efter förlossningen. Amningen hade liten eller ingen effekt på pregabalinfarmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjolk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepade dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelxponering för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

Pregabalin var inte teratogent hos möss, råttor eller kaniner. Fostertoxicitet hos råttor och kaniner förekom bara vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. I prenatala/postnatala toxicitetsstudier, inducerade pregabalin fosterutvecklingstoxicitet hos råttor vid exponeringar  $> 2$  gånger den maximala, rekommenderade exponeringen hos människa.

Biverkningar på fertiliteten hos råtthanar och -honor observerades enbart vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på manliga reproduktionsorgan och spermparametrar var reversibla och inträffade endast vid exponeringar som är avsevärt högre än klinisk exponering eller som associeras med spontana degenerationsprocesser i manliga reproduktionsorgan hos råttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt vilket baseras på resultaten från en uppsättning av *in vitro* och *in vivo* tester.

Tvååriga karcinogenicitetsstudier med pregabalin utfördes på råttor och möss. Inga tumörer observerades hos råttor vid exponeringar upp till 24 gånger medelxponeringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelxponeringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande

risk hos människa har inte kunnat påvisas.

Toxicitetsbilden hos unga råttor skiljer sig inte kvalitativt från den som setts hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutiska exponeringar fanns det tecken på kliniska CNS symtom som hyperaktivitet och bruxism samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämning). Effekter på östruscykel iaktogs vid 5 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. En minskad akustisk reaktion vid oväntade yttre ljudstimuli iaktogs hos unga råttor 1-2 veckor efter exponeringar > 2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponering, var denna reaktion inte längre observerbar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid gul (E172)

Järnoxid röd (E172)

Järnoxid svart (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att behållaren har öppnats för första gången: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC//Alu blister.

HDPE-behållare med skruvlock av PP.

Förpackningsstorlekar:

Blistarförpackningar: 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 120 (2 x 60) hårda kapslar.

Blistarförpackningar (endos): 56 x 1, 84 x 1 (2 x 42), 100 x 1 (2 x 50) eller 210 x 1 (3 x 70) hårda kapslar.

Behållare: 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/069-083

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19. juni 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 25 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
70 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
120 hårda kapslar  
56 x 1 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar  
100 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/001-010

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BEHÅLLARE OCH ETIKETT TILL BEHÅLLARE.**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 25 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 25 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

200 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.  
Används inom 6 månader efter första öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/084

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ytterkartong: Pregabalin Sandoz 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 50 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/011-017

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BEHÅLLARE OCH ETIKETT TILL BEHÅLLARE.**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 50 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 50 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

200 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.  
Används inom 6 månader efter första öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/085

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ytterkartong: Pregabalin Sandoz 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BEHÅLLARE OCH ETIKETT TILL BEHÅLLARE.**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar  
200 hårda kapslar  
250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.  
Används inom 6 månader efter första öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/031-033

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ytterkartong: Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
70 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
120 hårda kapslar  
14 x 1 hårda kapslar  
56 x 1 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar  
100 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/018-029

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERETIKETT (MED DEN BLÅ RUTAN) FÖR FOLIEÖVERDRAGEN  
MULTIPELFÖRPACKNING.**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 210 x 1 (3 förpackningar om 70 x 1) hårda kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/030

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIPELFÖRPACKNING – UTAN BLÅ RUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

70 x 1 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/030

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 100 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 100 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar  
100 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/034-041

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 100 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BEHÅLLARE OCH ETIKETT TILL BEHÅLLARE.**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar  
200 hårda kapslar  
250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.  
Används inom 6 månader efter första öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/054-056

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ytterkartong: Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
70 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
120 hårda kapslar  
56 x 1 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar  
100 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/042-052

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERETIKETT (MED DEN BLÅ RUTAN) FÖR FOLIEÖVERDRAGEN  
MULTIPELFÖRPACKNING.**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel, innehåller 150 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 210 x 1 (3 förpackningar om 70 x 1) hårda kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**



Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/053

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MULTIPELFÖRPACKNING – UTAN BLÅ RUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

70 x 1 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/053

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 200 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 200 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
84 x 1 hårda kapslar  
100 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/057-062

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 200 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 225 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 225 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
70 hårda kapslar  
84 hårda kapslar  
100 hårda kapslar  
120 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**



**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/063-068

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 225 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 225 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BEHÅLLARE OCH ETIKETT TILL BEHÅLLARE.**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar  
200 hårda kapslar  
250 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.  
Används inom 6 månader efter första öppnandet.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/081-083

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ytterkartong: Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BLISTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar  
21 hårda kapslar  
28 hårda kapslar  
56 hårda kapslar  
70 hårda kapslar  
56 x 1 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALLAPPROPRIATE**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/069-073  
EU/1/15/1011/077

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERETIKETT (MED DEN BLÅ RUTAN) FÖR FOLIEÖVERDRAGEN  
MULTIPELFÖRPACKNING.**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 84 (2 förpackningar om 42) hårda kapslar.  
Multipelförpackning: 100 (2 förpackningar om 50) hårda kapslar.  
Multipelförpackning: 120 (2 förpackningar om 60) hårda kapslar.  
Multipelförpackning: 84 x 1 (2 förpackningar om 42 x 1) hårda kapslar.  
Multipelförpackning: 100 x 1 (2 förpackningar om 50 x 1) hårda kapslar.  
Multipelförpackning: 210 x 1 (3 förpackningar om 70 x 1) hårda kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****MULTIPELFÖRPACKNING – UTAN BLÅ RUTA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

42 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.  
50 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.  
60 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.  
42 x 1 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.  
50 x 1 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.  
70 x 1 hårda kapslar. Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT**

**LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1011/074-076  
EU/1/15/1011/078-080

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pregabalin Sandoz 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. *[Endast för den yttre förpackningen]*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

*[Endast för den yttre förpackningen]*

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar  
pregabalin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Pregabalin Sandoz 25 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 50 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 75 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 100 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 150 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 200 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 225 mg hårda kapslar**  
**Pregabalin Sandoz 300 mg hårda kapslar**  
pregabalin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Pregabalin Sandoz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pregabalin Sandoz
3. Hur du tar Pregabalin Sandoz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pregabalin Sandoz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Pregabalin Sandoz är och vad det används för**

Pregabalin Sandoz tillhör en läkemedelsgrupp som används för att behandla epilepsi, neuropatisk smärta och generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

**Perifer och central neuropatisk smärta:** Pregabalin Sandoz används för att behandla långvarig smärta som orsakats av en nervskada. Ett flertal sjukdomar kan orsaka perifer neuropatisk smärta, såsom diabetes eller bältros. Smärtkänslan kan beskrivas som het, brännande, bultande, utstrålande, huggande, skärande, krampaktig, värkande, stickande, domningar och myrkrypningar. Perifer och central neuropatisk smärta kan också förknippas med humörförändringar, sömnstörningar, utmattning (trötthet) och kan ha en påverkan på den fysiska och sociala funktionen samt den allmänna livskvaliteten.

**Epilepsi:** Pregabalin Sandoz används för att behandla en viss form av epilepsi (partiell epilepsi med eller utan sekundär generalisering) hos vuxna. Din läkare ordinerar Pregabalin Sandoz till dig för att behandla din epilepsi då din nuvarande behandling inte håller sjukdomen under kontroll. Du ska ta Pregabalin Sandoz som tillägg till din nuvarande behandling. Pregabalin Sandoz är inte avsett att användas ensamt utan ska alltid tas i kombination med andra läkemedel mot epilepsi.

**Generaliserat ångestsyndrom:** Pregabalin Sandoz används för att behandla generaliserat ångestsyndrom. Symtomen vid generaliserat ångestsyndrom är långvarig överdriven ängslan och oro som är svår att kontrollera. Generaliserat ångestsyndrom kan också orsaka rastlöshet eller en känsla av att vara uppskruvad eller på helspänn, att man lätt blir trött, får koncentrationsproblem eller episoder av frånvaro, känner sig retlig, får muskelspänningar eller sömnstörning. Detta skiljer sig från stress och påfrestningar i vardagslivet.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Pregabalin Sandoz

### Ta inte Pregabalin Sandoz:

- om du är allergisk mot pregabalin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Pregabalin Sandoz.

- Vissa patienter som har behandlats med pregabalin har rapporterat symtom som tyder på allergiska reaktioner. Dessa symtom inkluderar svullnad av ansikte, läppar, tunga och hals såväl som diffusa hudutslag. Om du skulle uppleva någon av dessa reaktioner, kontakta läkare omedelbart.
- Pregabalin har förknippats med yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallolyckor hos äldre patienter. Du ska därför vara försiktig tills du är van vid de effekter som läkemedlet kan tänkas ha.
- Pregabalin Sandoz kan orsaka dimsyn, synnedbätning eller annan form av synpåverkan. Många av dessa synbiverkningar är övergående. Du ska omedelbart kontakta läkare om du upplever någon förändring av din syn.
- Vissa diabetespatienter som ökar i vikt under användningen av pregabalin kan behöva en ändring i sina diabetesmedicineringar.
- Vissa biverkningar kan vara vanligare, såsom sömnhet, då patienter med ryggmärgsskada kan ta andra läkemedel för att behandla till exempel smärta eller spasticitet. Dessa mediciner har liknande biverkningar som pregabalin har och svårighetsgraden av dessa biverkningar kan öka då de tas tillsammans.
- Det har förekommit rapporter om hjärtsvikt hos vissa patienter som tar pregabalin, dessa patienter har mestadels varit äldre med hjärt-kärlsjukdom. **Innan du tar detta läkemedel bör du berätta för din läkare om du har haft någon hjärtsjukdom.**
- Det har förekommit rapporter om njursvikt hos vissa patienter som tar pregabalin. Om du upplever att du får minskad urinmängd under behandling med Pregabalin Sandoz, meddela din läkare eftersom det är möjligt att detta upphör om du slutar ta läkemedlet.
- Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi som t.ex. Pregabalin Sandoz har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar, kontakta omedelbart din läkare.
- När Pregabalin Sandoz tas tillsammans med andra mediciner som kan orsaka förstoppning (som vissa typer av smärtmediciner) är det möjligt att problem med mag-tarmkanalen kan uppstå (t ex förstoppning, blockerad eller trög tarm). Tala om för din läkare om du får förstoppning, särskilt om du har benägenhet för detta problem.
- Innan du tar denna medicin bör du tala om för din läkare om du har alkoholism eller narkotikamissbruk eller beroende i din bakgrund. Ta inte mer medicin än förskrivet.
- Det har förekommit rapporter om kramper vid intag av pregabalin eller kort efter att man slutat ta pregabalin. Kontakta omedelbart din läkare om du upplever kramper.
- Det har förekommit rapporter om nedsatt funktion i hjärnan (encefalopati) hos vissa patienter som tagit pregabalin när de har andra sjukdomar. Tala om för din läkare om du har haft något

allvarligt medicinskt tillstånd, inklusive lever- eller njursjukdom.

### **Barn och ungdomar**

Pregabalins säkerhet och effekt hos barn och ungdomar (under 18 år) har inte klarlagts och pregabalin bör därför inte användas i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Pregabalin Sandoz**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Pregabalin Sandoz och vissa andra läkemedel kan påverka varandra (interaktion). När det tas tillsammans med vissa andra läkemedel, kan Pregabalin Sandoz förstärka dessa mediciners biverkningar, till exempel försämrad andning och koma. Graden av yrsel, sömnhighet och nedsatt koncentrationsförmåga blir mer påtaglig om Pregabalin Sandoz används tillsammans med läkemedel innehållande:

Oxikodon – (används som ett smärtstillande läkemedel)  
Lorazepam – (används för behandling av ångest)  
Alkohol

Pregabalin Sandoz kan tas samtidigt med perorala preventivmedel (p-piller).

### **Pregabalin Sandoz med mat, dryck och alkohol**

Pregabalin Sandoz kapslar kan tas med eller utan mat.

Patienter avråds från att dricka alkohol under användningen av Pregabalin Sandoz.

### **Graviditet och amning**

Pregabalin Sandoz ska inte användas under graviditet eller vid amning, såvida du inte har fått annat råd av din läkare. Effektiv preventivmetod måste användas av kvinnor i fertil ålder. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Pregabalin Sandoz kan orsaka yrsel, sömnhighet och nedsatt koncentrationsförmåga. Du bör inte köra bil, sköta avancerade maskiner eller delta i andra aktiviteter som kan vara riskfyllda innan du vet hur detta läkemedel påverkar din förmåga att utföra dessa aktiviteter.

## **3. Hur du tar Pregabalin Sandoz**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos som är lämplig för dig.

Pregabalin Sandoz är avsett endast för oral användning.

### **Perifer och central neuropatisk smärta, epilepsi, eller generaliserat ångestsyndrom:**

- Ta så många kapslar som din läkare har informerat dig om.
- Dosen, som är anpassad för dig och din sjukdom, är vanligen mellan 150 mg och 600 mg per dag.

Läkaren kommer att tala om för dig att ta Pregabalin Sandoz antingen 2 gånger per dag eller 3 gånger per dag. Vid dosering två gånger per dag ska Pregabalin Sandoz tas en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag. Vid dosering tre gånger per dag ska Pregabalin Sandoz

tas en gång på morgonen, en gång på eftermiddagen och en gång på kvällen vid ungefär samma tid varje dag.

Om du upplever att effekten av Pregabalin Sandoz är för stark eller för svag vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

Om du är äldre (över 65 år) ska du använda Pregabalin Sandoz som normalt, dock inte om du har nedsatt njurfunktion.

Din läkare kan ordinera ett annat doseringsschema och/eller en annan dosering om du har nedsatt njurfunktion.

Svälj kapseln hel med vatten.

Fortsätt att ta Pregabalin Sandoz tills din läkare säger till dig att sluta.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Pregabalin Sandoz**

Kontakta genast läkare eller ta dig till närmaste akutmottagning. Ta med dig din kartong eller behållare med Pregabalin Sandoz-kapslar. Du kan känna dig sömning, förvirrad, orolig eller rastlös som ett resultat av att du tagit för stor mängd av Pregabalin Sandoz. Även krampanfall har rapporterats.

#### **Om du har glömt att ta Pregabalin Sandoz**

Det är viktigt att ta Pregabalin Sandoz-kapslarna regelbundet och vid samma tidpunkt varje dag. Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg, såvida det inte är dags för nästa dos. Fortsätt i så fall som vanligt med nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Pregabalin Sandoz**

Sluta inte ta Pregabalin Sandoz, såvida inte din läkare säger åt dig att göra det. Om din behandling ska avslutas bör det ske gradvis under minst en vecka.

Du bör veta om, att du efter plötsligt avbrytande av lång- och korttidsbehandling med Pregabalin Sandoz kan uppleva vissa utsättningssymtom/biverkningar. Dessa inkluderar sömnproblem, huvudvärk, illamående, känsla av oro, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, nervositet, depression, smärta, svettning och yrsel. Har du tagit Pregabalin Sandoz under en längre tid så kan dessa symtom uppstå oftare och vara mer uttalade.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare**

Yrsel, dåsighet, huvudvärk.

#### **Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare**

- Ökad aptit
- Känsla av upprymdhet, förvirring, desorientering, minskad sexuell lust, irritabilitet
- Nedsatt uppmärksamhet, klumpighet, minnesstörning, minnesförlust, darrning, svårighet att tala, stickande känsla, domningar, trötthet, dvalliknande tillstånd, sömnlöshet, utmattningskänsla av att vara onormal
- Dimsyn, dubbelseende



- Svindel, balanssvårigheter, fall
- Muntorrhet, förstoppning, kräkning, väderspänning, diarré, illamående, uppsvälld buk
- Svårighet att få erektion
- Svullnad i kroppen inklusive armar och ben
- Berusningskänsla, gångrubbning
- Viktökning
- Muskelkramp, ledsmärta, ryggsmärta, smärta i armar och ben
- Halsont

#### **Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare**

- Minskad aptit, viktnedgång, lågt blodsocker, högt blodsocker
- Förändrad självuppfattning, rastlöshet, depression, häftig oro, humörsvängningar, svårighet att finna ord, hallucinationer, onormala drömmar, panikattacker, likgiltighet, aggression, förhöjd sinnesstämning, psykisk försämring, svårighet att tänka, ökad sexuell lust, problem med den sexuella funktionen inklusive oförmåga att uppnå sexuell klimax, försenad utlösning
- Synförändringar, ovanliga ögonrörelser, synförändringar inklusive tunnelseende, ljusblixtar, ryckiga rörelser, nedsatta reflexer, hyperaktivitet, yrsel vid stående, känslig hud, smakbortfall, brännande känsla, darrning vid rörelse, medvetandesänkning, förlust av medvetandet, svimning, ökad känslighet för ljud, olustkänsla
- Torra ögon, ögonsvullnad, ögonsmärta, trötta ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
- Rubbningar i hjärtrytmen, ökad hjärtfrekvens, lågt blodtryck, högt blodtryck, förändrade hjärtslag, hjärtsvikt
- Rodnad, vallningar
- Svårighet att andas, nästorrhet, nästäppa
- Ökad salivproduktion, halsbränna, domning kring munnen
- Svetteutslag, utslag, frossa, feber
- Muskelryckning, ledsvullnad, muskelstelhet, smärta inklusive muskelsmärta, nacksmärta
- Ömma bröst
- Svårighet med att urinera eller smärtsam urinering, inkontinens
- Svaghet, törst, åtstrammingskänsla i bröstet
- Förändringar i testresultat av blod och leverprover (ökat blodkreatininfosfokinas, ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, minskat antal blodplättar, neutropeni, ökat blodkreatinin, minskat blodkalium)
- Överkänslighet, svullnad av ansikte, klåda, nässelfeber, rinnande näsa, näsblod, hosta, snarkning
- Smärtsamma menstruationer
- Kalla händer och fötter

#### **Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare**

- Onormalt luktsinne, svängningar i synen, förändrat djupseende, förändrad ljusupplevelse, synnedsättning
- Utvidgade pupiller, skelögd
- Kallsvett, trånghet i svalget, svullnad av tunga
- Inflammation i bukspottskörteln
- Sväljsvårigheter
- Långsam eller minskad rörlighet i kroppen
- Svårigheter att skriva ordentligt
- Ökad vätska i buken
- Vätska i lungorna
- Krampanfall
- Förändringar i de uppmätta elektriska förändringarna i hjärtat (EKG), vilket motsvarar störningar i hjärtrytmen
- Muskelskador
- Utsöndring från bröstet, onormal brösttillväxt, brösttillväxt hos män
- Avbrutna menstruationer

- Njursvikt, minskad urinmängd, svårighet att urinera
- Minskat antal vita blodkroppar
- Olämpligt uppträdande
- Allergiska reaktioner (vilket kan inkludera svårigheter att andas, inflammation i ögat [keratit], och en allvarlig hudreaktion karakteriserad av klåda, blåsor, fjällande hud och smärta)
- Gulsot (gulnad hud och gulnade ögon)

**Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare**

- Leversvikt
- Hepatit (inflammation i levern)

**Om du drabbas av svullnad i ansiktet eller tungan eller om din hud blir röd och börjar få blåsor eller fjälla ska du omedelbart kontakta läkare.**

Vissa biverkningar kan vara vanligare, såsom sömnhet, då patienter med ryggmärgsskada kan ta andra läkemedel för att behandla till exempel smärta eller spasticitet. Dessa mediciner har liknande biverkningar som pregabalin har och svårighetsgraden av dessa biverkningar kan öka då de tas tillsammans.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pregabalin Sandoz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret, behållaren eller kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-behållare: Används inom 6 månader efter första öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pregabalin. Varje hård kapsel innehåller 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg eller 300 mg pregabalin.
- Övriga innehållsämnen är pregelatiniserad majsstärkelse, majsstärkelse, talk, gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) (alla styrkor utom 150 mg), röd järnoxid (E172) (alla styrkor utom 50 mg och 150 mg), svart järnoxid (E172) (endast 25 mg och 300 mg).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

25 mg kapslar	Ljust gulbrun opak över- och underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
50 mg kapslar	Ljusgul opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.

75 mg kapslar	Röd opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
100 mg kapslar	Röd opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
150 mg kapslar	Vit opak över- och underdel, kapselstorlek 2 (18,0 mm x 6,4 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
200 mg kapslar	Ljust orange opak över- och underdel, kapselstorlek 1 (19,4 x 6,9 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
225 mg kapslar	Ljust orange opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 1 (19,4 x 6,9 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.
300 mg kapslar	Röd opak överdel och ljust gulbrun opak underdel, kapselstorlek 0 (21,7 x 7,6 mm) fylld med vitt till nästan vitt pulver.

Pregabalin Sandoz finns i följande förpackningar:

PVC/PVDC//Alu-blister förpackade i kartong.

PVC/PVDC//Alu-endosblister förpackade i kartong.

HDPE-behållare med skruvlock av PP förpackad i kartong.

25 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 56 x 1, 84 x 1 eller 100 x 1 hårda kapslar.

HDPE-behållare innehållande 200 hårda kapslar.

50 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 84 x 1 hårda kapslar.

HDPE-behållare innehållande 200 hårda kapslar.

75 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 14, 56, 84, 100 eller 210 (3 x 70) hårda kapslar.

HDPE-behållare innehållande 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

100 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 21, 28, 56, 84 eller 100 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 84 eller 100 hårda kapslar.

150 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 21, 28, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 56, 84, 100 eller 210 (3 x 70) hårda kapslar.

HDPE-behållare innehållande 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

200 mg kapslar:

Blister innehållande 21, 28, 84 eller 100 hårda kapslar.

Endosblister innehållande 84 eller 100 hårda kapslar.

225 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 56, 70, 84, 100 eller 120 hårda kapslar.

300 mg kapslar:

Blister innehållande 14, 21, 28, 56, 70, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 120 (2 x 60) hårda kapslar.

Endosblister innehållande 56, 84 (2 x 42), 100 (2 x 50) eller 210 (3 x 70) hårda kapslar.

HDPE-behållare innehållande 100, 200 eller 250 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning  
Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Österrike

Tillverkare  
Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@sandoz.com

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas  
Šeimyniškių 3A,  
LT 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 26 36 037  
Info.lithuania@sandoz.com

**България**

ТП Сандоз  
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55  
сгр. 4, ет. 4  
1407 София  
Тел.: + 359 2 970 47 47  
regaffairs.bg@sandoz.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97  
regaff.belgium@sandoz.com

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00 Praha 4 - Nusle  
Tel: +420 225 775 111  
office.cz@sandoz.com

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
ADC Building, Triq L-Esportaturi  
Mriehel, BKR 3000  
Malta  
Tel: +356 2277 8000  
mgatt@medicallogisticsltd.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908 0  
E-mail: service@hexal.com

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt105  
EE-11312 Tallinn  
Tel.: +372 665 2400

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark

Info.ee@sandoz.com

Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) S.A.C.I.  
Εθνική Οδός No 1 (12ο km)  
Μεταμόρφωση  
GR-144 51 Αθήνα  
Τηλ: +30 210 2811712

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/Serrano Galvache, N°56  
28033 Madrid  
Spain  
Tel: +34 900 456 856  
registros.spain@sandoz.com

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50C  
02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 209 70 00  
biuro.pl@sandoz.com

**France**

Sandoz SAS  
49 avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 4964 4800

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Phone: +351 21 924 19 11

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10000 Zagreb  
Tel: + 385 1 2353111  
e-mail: upit.croatia@sandoz.com

**România**

S.C. Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Calea Floreasca nr. 169A,  
Cladirea A, etaj 1, sector 1,  
Bucureşti

**Ireland**

Rowex Ltd.,  
Bantry, Co. Cork,  
Ireland.  
Tel: + 353 27 50077  
e-mail: reg@rowa-pharma.ie

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: + 421 2 48 200 600

**Italia**

Sandoz S.p.A  
Largo Umberto Boccioni 1  
I - 21040 Origgio/VA  
Tel: + 39 02 96541

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Tlf: + 45 6395 1000  
variations.nordic@sandoz.com

**Κύπρος**

Panayiotis Hadjigeorgiou  
Γιλντιζ 31, 3042  
CY-000 00 Πόλη: Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
hapanicos@cytanet.com.cy

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn 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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.