

 28. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Lyribastad, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 30444

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lyribastad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 25 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 35,0 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel, indeholder 50 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel indeholder 70,0 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 8,25 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel, indeholder 100 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 11,00 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel, indeholder 150 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 16,5 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel, indeholder 200 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 22,00 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel, indeholder 225 mg pregabalin.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel indeholder 24,75 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver hård kapsel, indeholder 33,00 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

25 mg kapslen er hvid, størrelse 4 (ca. 14 mm)

50 mg kapslen er hvid, størrelse 3 (ca. 16 mm). Kapslen er mærket med en sort, cirkulær linje.

75 mg kapslen er hvid og orange, størrelse 4 (ca. 14 mm)

100 mg kapslen er orange, størrelse 3 (ca. 16 mm)

150 mg kapslen er hvid, størrelse 2 (ca. 18 mm)

200 mg kapslen er lysorange, størrelse 1 (ca. 19 mm)

225 mg kapslen er hvid og lysorange, størrelse 1 (ca. 19 mm). Kapslen er mærket med en sort, cirkulær linje.

300 mg kapslen er hvid og orange, størrelse 0 (ca. 22 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Neuropatiske smerter*Lyribastad er indiceret til behandling af perifer og centrale neuropatiske smerter hos voksne.

*Epilepsi*Lyribastad er indiceret som supplerende behandling hos voksne med partielle anfald med elleruden sekundær generalisering.

*Generaliseret angst*Lyribastad er indiceret til behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

*Neuropatiske smerter*Behandling med pregabalin kan påbegyndes i en dosis på 150 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt at patientens respons og tolerabilitet kan dosis øges til 300 mg daglig efter 3 til 7 dage og om nødvendigt til en maksimal dosis på 600 mg daglig efter yderligere 7 dage.

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

*Generaliseret angst*Dosis er 150-600 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Behov for behandling bør regelmæssigtrevurderes.

Behandling med pregabalin kan startes med en dosis på 150 mg daglig. Afhængigt af patientensrespons og tolerabilitet kan dosis efter 7 dage øges til 300 mg daglig. Efter yderligere 7 dage kandosis øges til 450 mg daglig. Efter yderligere 7 dage kan dosis øges til den maksimale dosis på600 mg daglig.

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

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

Kreatinclearence (ml/min) =$\left[\begin{matrix}\frac{1.23 × \left[140 –alder \left.\left(år\right)\right] x vægt \left(\left.kg\right)\right.\right.}{serumkreatin \left(\left.µmol/l\right)\right.}\end{matrix}\right] $(x 0.85 for kvinder)

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

*Tabel 1*. Pregabalin dosisjustering i forhold til nyrefunktion

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

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

+ Supplerende dosis er en enkelt tillægsdosis.

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

*Pædiatrisk population*Pregabalins sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge (12-17 år) er ikke klarlagt. Deforeliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalingervedrørende dosering.

*Ældre patienter (over 65 år)*

Dosisreduktion af pregabalin hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se Patienter mednedsat nyrefunktion).

Administration

Lyribastad kan tages med eller uden mad.
Lyribastad er kun til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

DiabetespatienterNogle diabetespatienter, der er i behandling med pregabalin, kan få vægtøgning, og den hypoglykæmiskemedicin bør justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

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

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

SCAR´s, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret sjældent i forbindelse med behandling med pregabalin. Ved ordinering bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne reaktioner, bør pregabalin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter skønnet behov).

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

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

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

NyresvigtDer er set tilfælde af nyresvigt, og denne bivirkning er i nogle tilfælde reversibel ved seponering afpregabalin.

Seponering af andre antiepileptika
Ved tillægsbehandling med pregabalin, er der ikke tilstrækkelig dokumentation for at seponeresamtidig brug af anden antiepileptika, selv om anfaldskontrol er opnået, for derved atmonoterapibehandle med pregabalin.

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

Behandling af central neuropatiske smerter grundet rygmarvsskade
Ved behandling af central neuropatisk smerte på grund af rygmarvsskade blev forekomsten af bivirkninger generelt, bivirkninger i centralnervesystemet og især somnolens forøget. Dette kan tilskrives en additiv virkning på grund af samtidig behandling med andre lægemidler (f.eks. anti-spasticitetsmidler), der er nødvendige for behandling af denne tilstand. Dette bør overvejes, når pregabalin ordineres til denne tilstand.

Respirationsdepression

Der er rapporteret om svær respirationsdepression i relation til brug af pregabalin. Patienter med kompromitteret åndedrætsfunktion, respiratorisk eller neurologisk lidelse, nedsat nyrefunktion, samtidig brug af CNS-deprimerende midler og ældre kan have en øget risiko for at få denne alvorlige bivirkning. Det kan være nødvendigt med dosisjusteringer til disse patienter (se pkt. 4.2).

Selvmordstanker og –adfærdSelvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flereforskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier medantiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag dennerisiko er ikke kendt. Efter markedsføring er der set tilfælde med selvmordstanker og -adfærd hos patienter i behandling med pregabalin (se pkt. 4.8). Et epidemiologisk studie med et selvkontrollerende studiedesign (sammenligning af perioder med behandling med perioder uden behandling hos en person) viste evidens for en øget risiko for ny selvmordsadfærd og død som følge af selvmord hos patienter i behandling med pregabalin.

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

Nedsat funktion af mave-tarm-kanalenEfter markedsføring er der rapporteret om bivirkninger relateret til nedsat funktion af mave-tarmkanalen(f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation), når pregabalin gives samtidig medlægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, herunder opioide analgetika. Når pregabalin ogopioider gives i kombination, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvinderog ældre patienter).

*Samtidig brug af opioider*

Der tilrådes forsigtighed, når pregabalin ordineres samtidig med opioider, grundet risikoen for CNS-depression (se pkt. 4.5). I et case-kontrol-studie med opioidbrugere havde patienter, der tog pregabalin samtidig med et opioid, øget risiko for opioidrelateret død sammenlignet med brug af opioider alene (justeret odds ratio [aOR], 1,68 [95 % CI, 1,19 til 2,36]). Denne øgede risiko blev set ved lave doser af pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 til 2,22]) og der var en tendens til en større risiko ved høje doser pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 til 5,06]).

Forkert brug, misbrug eller afhængighed
Pregabalin kan medføre stofafhængighed, hvilket kan forekomme ved terapeutiske doser. Tilfælde af misbrug og forkert brug er blevet rapporteret. Patienter, der tidligere har haft et misbrug, kan have en højere risiko for forkert brug, misbrug og afhængighed af pregabalin, og pregabalin skal anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Før pregabalin ordineres, skal patientens risiko for forkert brug, misbrug eller afhængighed evalueres omhyggeligt.

Patienter, der behandles med pregabalin, bør overvåges forsymptomer på forkert brug, misbrug og afhængighed af pregabalin såsom udvikling af tolerans, dosisøgning og stofsøgende adfærd.

Seponeringssymptomer

Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin er der set seponeringssymptomer. Følgende symptomer er blevet rapporteret: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, selvmordstanker, smerter, kramper, hyperhidrose og svimmelhed. Forekomsten af seponeringssymptomer efter seponering af pregabalin kan være tegn på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis pregabalin seponeres, anbefales det, at dette sker gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).

Der kan opstå kramper, herunder status epilepticus og tonisk-kloniske kramper under behandling med pregabalin eller kort tid efter behandlingsophør.

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

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

Kvinder i den fertile alder/antikonception

Brug af pregabalin i første trimester af en graviditet kan medføre større fødselsdefekter hos fosteret. Pregabalin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen (se pkt. 4.6).

Lactoseintolerance
Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

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

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

*In vivo* studier og populationsfarmakokinetiske analyser
Følgelig har in vivo studier ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske befolkningsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramat, ikke har nogen klinisk betydende virkning på pregabalinclearance.

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

Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet
Pregabalin kan potensere virkningerne af ethanol og lorazepam..

Efter markedsføring er der rapporteret om respirationssvigt, koma og død hos patienter, der tager pregabalin og opoider og/eller andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet (CNS). Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/antikonception
Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen (se pkt. 4.4).

Graviditet
Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det er vist, at pregabalin passerer placenta hos rotter (se pkt. 5.2). Pregabalin kan passere placenta hos mennesker.

Større medfødte misdannelser

Data fra et nordisk observationsstudie af mere end 2700 graviditeter, der blev eksponeret for pregabalin i første trimester, viste en højere prævalens af større medfødte misdannelser (MCM) blandt den pædiatriske population (levende eller dødfødte), der blev eksponeret for pregabalin, sammenlignet med den ueksponerede population (5,9 % versus 4,1 %).

Risikoen for MCM blandt den pædiatriske population, der blev eksponeret for pregabalin i første trimester, var let forhøjet sammenlignet med den ueksponerede population (justeret prævalensrate og 95 % konfidensinterval: 1,14 (0,96-1,35)), og sammenlignet med en population, der blev eksponeret for lamotrigin (1,29 (1,01-1,65)) eller for duloxetin (1,39 (1,07-1,82)).

Analyserne af konkrete misdannelser viste en øget risiko for misdannelser i nervesystemet, øjnene, læbe-gane-spalte samt misdannelser af urinveje og genitalier, men antallene var få og estimaterne upræcise.

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

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

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

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

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

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

Mærkning.

Pregabalin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Pregabalin kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og derfor kan det påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at køre bil, betjene indviklede maskiner eller udsætte sig for andre potentielt farlige aktiviteter før det vides, hvordan denne medicin påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

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

Tabel 2 nedenfor viser bivirkninger, som optræder med en højere hyppighed end placebo og hos mere end 1 patient. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter); almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter); ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter); sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter); meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter), hyppighed ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

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

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

**Tabel 2. Bivirkninger ved pregabalin**

| **Organklasse** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**Almindelig | Nasopharyngitis |
| **Blod- og lymfesystem**Ikke almindelig | Neutropeni |
| **Immunsystemet**Ikke almindeligSjælden | *Overfølsomhed**Angioødem, allergiske reaktioner* |
| **Metabolisme og ernæring**AlmindeligIkke almindelig | Øget appetitAnoreksi, hypoglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser**AlmindeligIkke almindeligSjældenIkke kendt | Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libidoHallucinationer, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, *aggression*, humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apatiImpulsivitet, selvmordsadfærd, selvmordstanker*Stofafhængighed* |
| **Nervesystemet**Meget almindeligAlmindeligIkke almindeligSjælden | Svimmelhed, søvnighed, hovedpineAtaksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi Synkope, stupor, myokloni, *bevidsthedstab*, psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognitiv forstyrrelse*, mental svækkelse*, taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, *utilpashed*. *Kramper*, parosmi, hypokinesi, dysgrafi, parkinsonisme. |
| **Øjne**AlmindeligIkke almindeligSjælden | Sløret syn, dobbelt synTab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation*Synstab,* *keratitis*, oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk. |
| **Øre og labyrint**AlmindeligIkke almindelig | VertigoStøjoverfølsomhed |
| **Hjerte**Ikke almindeligSjælden | Takykardi, atrioventrikulært blok af første grad, sinusbradykardi, *kongestiv hjerteinsufficiens*.*Forlængelse af QT-intervallet*, sinustakykardi, sinusarytmi. |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke almindelig | Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifer kuldefølelse. |
| **Luftveje, thorax, mediastinum**Ikke almindeligSjældenIkke kendt | Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder.*Lungeødem*, følelse af at halsen snører sig sammen.Respirationsdepression |
| **Mave-tarm-kanalen**AlmindeligIkke almindeligSjælden | Opkastning, kvalme, obstipation, *diarré*, flatulens, oppustethed, mundtørhed Gastroøsofageal refluks, øget spytsekretion, oral hypæstesi. Ascites, pankreatitis, *opsvulmet tunge*, dysfagi. |
| **Lever og galdeveje**Ikke almindeligSjældenMeget sjælden | Forhøjet leverenzymer\*GulsotLeversvigt, hepatitis |
| **Hud og subkutane væv**Ikke almindeligSjælden | Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, *kløe* *Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom,* koldsved. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**AlmindeligIkke almindeligSjælden | Muskelkramper, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen. Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed Rabdomyolyse. |
| **Nyrer og urinveje** Ikke almindeligSjælden | Urininkontinens, dysuri. Nyresvigt, oliguri, *urinretention*. |
| **Det reproduktive system og mammae**AlmindeligIkke almindeligSjælden | Erektil dysfunktion Seksual dysfunktion, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystsmerter Amenorré, brystflåd, brystforstørrelse, *gynækomasti* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**AlmindeligIkke almindelig | Perifere ødemer, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed. Generaliseret ødem, *ansigtsødem*, trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni. |
| **Undersøgelser**AlmindeligIkke almindeligSjælden | Vægtøgning.Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, vægttab. Nedsat antal hvide blodlegemer. |

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

Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer. Følgende symptomer er blevet rapporteret: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, selvmordstanker, smerter, kramper, hyperhidrose, svimmelhed. Disse symptomer kan være tegn på stofafhængighed. Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start.

Ved seponering af langtidsbehandling med pregabalin tyder data på, at hyppighed og sværhedsgrad af seponeringssymptomer kan være dosisrelaterede (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Pædiatrisk population*Sikkerhedsprofilen for pregabalin er observeret i fem pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (12 ugers effekt- og sikkerhedsundersøgelse hos patienter i alderen 4-16 år , n = 295; effekt-og sikkerhedsstudie af 14 dages varighed hos patienter i alderen fra 1 måned til under 4 år, n=175; (farmakokinetisk og tolerabilitetsundersøgelse, n = 65, og to 1-års åbne opfølgende sikkerhedsstudier, n = 54 og n=431) svarede til det, der blev observeret i studiet for voksne med epilepsi. De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret i 12-ugersundersøgelsen med pregabalinbehandling, var somnolens, pyreksi, infektioner i øvre luftveje, øget appetit, vægtforøgelse og nasopharyngitis. De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret i studiet af 14 dages varighed med behandling med pregabalin, var søvnighed, øvre luftvejsinfektioner og pyreksi (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Koma er set i sjældne tilfælde.

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

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, Gabapentionider, ATC-kode: N02BF02.

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

Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe (α2-δ protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Neuropatiske smerter*

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

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

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

I kontrollerede kliniske studier af perifere neuropatiske smerter ses en 50 % forbedring i smertescore, hos 35 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo.

Hos patienter, der ikke oplevede søvnighed, ses en sådan forbedring hos 33 % af patienterne behandlet med pregabalin og hos 18 % af patienterne behandlet med placebo. Hos patienter, der oplevede søvnighed er responderraterne 48 % på pregabalin og 16 % på placebo.

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

*Epilepsi*

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

En reduktion i anfaldshyppighed ses efter 1 uge.

*Pædiatrisk population*
Pregabalins virkning og sikkerhed som tillægsbehandling ved epilepsi hos pædiatriske patienter under 12 år og hos unge er ikke fastlagt. De bivirkninger, der sås i et farmakokinetikstudie og et tolerabilitetsstudie omfattende patienter i alderen fra 3 måneder til 16 år (n=65) med partiel anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne fra et 12-ugers placebokontrolleret studie af 295 pædiatriske patienter i alderen 4 til 16 år og et placebokontrolleret studie af 14 dages varighed med 175 pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned til under 4 år, som blev udført for at evaluere effekten og sikkerheden af pregabalin som supplerende terapi til behandling af partielle anfald og to åbne sikkerhedsstudier af 1 års varighed med henholdsvis 54 og 431 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne med epilepsi (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det 12-ugers placebokontrollerede studie blev pædiatriske patienter (i alderen 4-16 år) tildelt pregabalin 2,5 mg/kg/ /dag (maksimalt 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimal 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen af forsøgspersoner behandlet med pregabalin 10 mg kg/dag (p = 0,0068 sammenlignet med placebo), 29,1 % af patienter behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p = 0,2600 versus placebo) og 22,6 % af dem, der fik placebo.

I det placebokontrollerede studie af 14 dages varighed blev pædiatriske patienter (i alderen fra 1 måned til under 4 år) behandlet med pregabalin 7 mg/kg/dag, pregabalin 14 mg/kg/dag eller placebo. Median 24 timers anfaldshyppighed ved baseline og ved sidste besøg var henholdsvis 4,7 og 3,8 for pregabalin 7 mg/kg/dag, 5,4 og 1,4 for pregabalin 14 mg/kg/dag og 2,9 og 2,3 for placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dag reducerede væsentligt den log-transformerede hyppighed af partielle anfald versus placebo (p=0,0223); pregabalin 7 mg/kg/dag viste ingen forbedring i forhold til placebo.

I et 12-ugers placebokontrolleret studie blev 219 forsøgspersoner med primært generaliserede toniskkloniske anfald (PGTC) (i alderen 5-65 år, hvoraf 66 var i alderen 5-16 år) givet pregabalin 5 mg/kg/dag (maks. 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (maks. 600 mg/dag) eller placebo som supplerende behandling. Andelen af forsøgspersoner med mindst en 50 % reduktion i antallet af PGTC-anfald var henholdsvis 41,3 %, 38,9 % og 41,7 % for pregabalin 5 mg/kg/dag, pregabalin 10 mg/kg/dag og placebo.

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

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

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

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

I de kontrollerede studier er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin end hos patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling. Oftalmologisk undersøgelse (herunder synsskarp­heds­test, formel synsfelttest og udvidet fundoskopi) blev udført på over 3600 patienter i de kontrollerede kliniske undersøgelser. Synsskarpheden blev nedsat hos 6,5 % af disse patienter, der blev behandlet med pregabalin, og hos 4,8 % af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin, og hos 11,7 % af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7 % af patienterne, der blev behandlet med pregabalin og 2,1 % af placebobehandlede patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

Fordeling
Prækliniske studier har vist, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Det er vist, at pregabalin passerer placenta hos rotter og findes i mælken hos diegivende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift ca. 0,56 l/kg. Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

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

Elimination
Pregabalin udskilles fra kroppen primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddelstof. Pregabalins gennemsnitlige halveringstid er 6,3 timer. Plasmaclearance og renalclearance af pregabalin er direkte proportionalt med kreatininclearance (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion). Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i hæmodialyse (se pkt. 4.2, tabel 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold
Lactosemonohydrat

Pregelatineret majsstivelse

Talcum

Kapselskal

*25 mg*

*Over- og underdel: Gelatine, titandioxid (E171)*

*50 mg*

*Over- og underdel: Gelatine, titandioxid (E171)*

*Prægeblæk: Shellac, sort jernoxid (E172), propylenglycol*

*75 mg*

*Underdel: Gelatine, titandioxid (E171)*

*Overdel: Gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)*

*100 mg*

*Over- og underdel: Gelatine, titandioxid (E171) og rød jernoxid (E172)*

*150 mg*

*Over- og underdel: Gelatine, titandioxid (E171))*

*200 mg*

*Under- og overdel: Gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)*

*225 mg*

*Underdel: Gelatine, titandioxid (E171)*

*Overdel: Gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)*

*Prægeblæk: Shellac, sort jernoxid (E172), propylenglycol*

*300 mg*

*Underdel: Gelatine, titandioxid (E171)*

*Overdel: Gelatine, titandioxid*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 36 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*25 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 21, 28, 30, 56, 60, 70, 84, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 70×1, 84×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*50 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*75 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 14 (vareprøve), 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 14×1 (vareprøve), 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 70×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*100 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 21, 30, 56, 60, 84, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*150 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 70×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*200 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 21, 30, 56, 60, 84, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*225 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 70×1, 100×1, 200×1 eller 210×1 hårde kapsler.

*300 mg*

Aluminium/PVC-blister, der indeholder 14, 28, 30, 56, 60, 70, 100, 200 eller 210 hårde kapsler.

Aluminium/PVC enkeltdosisblister, der indeholder 14×1, 21×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 70×1, 100×1, 200×1 or 210×1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 58326

50 mg: 58327

75 mg: 58328

100 mg: 58329

150 mg: 58330

200 mg: 58331

225 mg: 58332

300 mg: 58333

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 1. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. november 2024