

6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Pregabalin "Krka", hårde kapsler**

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

 29390

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pregabalin "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver hård kapsel indeholder 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg eller 300 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler (kapsler)

25 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er hvid farve og kapslens overdel er hvid farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P25. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 13,8 – 14,8 mm.

50 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er hvid farve og kapslens overdel er klar gul farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P50. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 15,3 – 16,2 mm.

75 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er brunlig gul farve og kapslens overdel er brunlig gul farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P75. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 13,8 – 14,8 mm.

100 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er rødlig brun farve og kapslens overdel er rødlig brun farve. Kapslens overdel er mærket med hvidt blæk P100. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 15,3 – 16,2 mm.

150 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er hvid farve og kapslens overdel er gullig brun farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P150. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 17,2 – 18,3 mm.

200 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er brun farve og kapslens overdel er brun farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P200. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 18,7 – 19,8 mm.

225 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er hvid farve og kapslens overdel er brun farve. Kapslens overdel er mærket med sort blæk P225. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 18,7 – 19,8 mm.

300 mg hårde kapsler: Kapslens underdel er hvid farve og kapslens overdel er mørkebrun farve. Kapslens overdel er mærket med hvidt blæk P300. Indholdet af kapslen er hvidt til næsten-hvidt pulver. Kapslens længde: 20,0 – 22,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 *Neuropatiske smerter*

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

 *Epilepsi*

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

*Generaliseret angst*

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

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

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

*Neuropatiske smerter*

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

*Epilepsi*

Pregabalin behandling kan startes med en dosis på 150 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængig af patientens respons og tolerabilitet kan dosis øges til 300 mg daglig efter 1 uge. Den maksimale dosis på 600 mg daglig kan nås efter yderligere 1 uge.

*Generaliseret angst*

Dosisintervallet er på 150‑600 mg daglig fordelt på 2 til 3 doser. Behovet for behandling bør vurderes jævnligt. Behandling med pregabalin kan startes på 150 mg daglig. Afhængig af patientens respons og tolerabilitet kan dosis øges til 300 mg daglig efter 1 uge. Efter yderligere 1 uge kan dosis øges til 450 mg daglig. Den maksimale dosis på 600 mg daglig kan nås efter yderligere 1 uge.

*Seponering af pregabalin*

Hvis pregabalin skal seponeres anbefales det, i overensstemmelse med gældende klinisk praksis, at pregabalin seponeres gradvist over mindst 1 uges varighed uafhængig af indikationen (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Nedsat nyrefunktion*

Pregabalin udskilles fra systemiske kredsløb primært via renal udskillelse som uomdannet lægemiddel. Da pregabalinclearance er direkte proportional med kreatininclearance (se pkt. 5.2), skal dosis individuelt tilpasses patienter med nedsat nyrefunktion i henhold til kreatininclearance (CLcr). Disse fremgår af Tabel 1 og er udregnet med følgende formel:

 CLcr(mL/min) = $\left[\frac{1,23 × \left[140-alder \left(år\right)\right]× vægt \left(kg\right) }{serum kreatinin \left(μmol/L\right)}\right]$ (x 0,85 for kvindelige patienter)

Pregabalin fjernes effektivt fra plasma via hæmodialyse (50% af lægemidlet på 4 timer). Hos patienter 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 (CLcr) (ml/min) | Total daglig dosis pregabalin \* | Dosisinterval |
|  | Startdosis(mg/dag) | Maksimal dosis(mg/dag) |  |
| ≥ 60 | 150 | 600 | 2 eller 3 gange daglig |
| ≥30 - <60 | 75 | 300 | 2 eller 3 gange daglig |
| ≥15 - <30 | 25 – 50  | 150 | 1 eller 2 gange daglig |
| <15 | 25 | 75 | 1 gang daglig |
| Supplerende dosis efter hæmodialyse (mg) |
|  | 25 | 100 | Éngangsdosis+ |

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

+ Supplerende dosis er enkelt tillægsdosis

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og effekt af Pregabalin "Krka" hos børn under 12 år og unge i alderen 12‑17 år er ikke fastlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Ældre*

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

Administration

Pregabalin "Krka" kan tages med eller uden mad.

 Pregabalin "Krka" er kun til oral brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Diabetespatienter

Nogle diabetespatienter kan få vægtøgning i pregabalinbehandling, og hypoglykæmisk medicin bør derfor justeres i overensstemmelse med gældende klinisk praksis.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring har der været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, inklusiv tilfælde af angioødem. Pregabalin skal seponeres øjeblikkeligt hvis der opstår symptomer på angioødem, så som hævelse af ansigt, mund eller øvre luftveje.

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

Svære kutane bivirkninger, 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 svækkelse

Behandling med pregabalin er forbundet med svimmelhed og søvnighed, hvilket kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der rapporter om tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter rådes til at udvise forsigtighed indtil de er bekendte med de mulige virkninger af lægemidlet.

Synsrelaterede effekter

I kontrollerede forsøg er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin sammenlignet med patienter behandlet med placebo. I de fleste tilfælde blev synet normaliseret efter fortsat behandling.

I de kliniske forsøg, hvor der blev udført øjenundersøgelser, var forekomsten af nedsat synsskarphed og ændringer i synsfelt større hos patienter behandlet med pregabalin sammenlignet med placebobehandlede patienter; hyppigheden af forandringer af øjenbaggrunden var større hos placebobehandlede patienter (se pkt. 5.1).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af øjenbivirkninger, herunder synstab, sløring af syn eller andre ændringer i synsskarpheden, hvoraf mange var forbigående. Seponering af behandling med pregabalin kan medføre normalisering eller forbedring af disse synssymptomer.

Nyresvigt

Der er rapporteret tilfælde af nyresvigt og i nogle tilfælde kunne seponering af pregabalin medføre reversibilitet af denne bivirkning.

Seponering af samtidig antiepileptisk behandling

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for seponering af samtidig antiepileptisk behandling, selv når anfaldskontrol med pregabalin er nået, for derved at behandle med pregabalin monoterapi.

Hjerteinsufficiens

Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af kronisk venstresidig hjerteinsufficiens hos nogle patienter i pregabalinbehandling. Disse reaktioner ses oftest i ældre kardiovaskulært kompromitterede patienter, der er i pregabalinbehandling for en neuropatisk indikation. Pregabalin bør anvendes med forsigtighed i disse patienter. Seponering af pregabalin kan bedre reaktionen.

Behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, ses generelt en øget forekomst af bivirkninger i det centrale nervesystem og især søvnighed. Dette kan skyldes den additive effekt af samtidige lægemidler (f.eks. antispastiske lægemidler), der er nødvendige til behandling af denne tilstand. Dette skal medtages i vurderingen, når der ordineres pregabalin 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 - adfærd

Selvmordstanker og - adfærd er rapporteret hos patienter med anti-epileptisk medicin ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med anti-epileptisk medicin har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko 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 vejledes i at søge lægefaglig rådgivning 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-kanalen

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af nedsat funktion af mave-tarm-kanalen (f.eks. intestinal obstruktion, paralytisk ileus, obstipation) når pregabalin gives sammen med lægemidler, der potentielt kan medføre obstipation, såsom opioide analgetika. Når pregabalin og opioider gives sammen, bør der tages forholdsregler for at undgå obstipation (især hos kvindelige og 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, misbrugspotentiale og 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, skal overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller 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.

Encephalopati

Tilfælde af encefalopati er blevet rapporteret, oftest 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).

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

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

*In-vivo* forsøg og populationsfarmakokinetiske analyser

Følgelig har *in-vivo* forsøg ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem pregabalin og phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin, garbapentin, lorazepam, oxycodon eller ethanol. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at orale antidiabetika, diuretika, insulin, phenobarbital, tiagabin og topiramat ikke har nogen klinisk betydende effekt på pregabalin-clearance.

Oral kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinyløstradiol

Samtidig behandling 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. Erfaringer efter markedsføring viser tilfælde af respirationssvigt, koma og dødsfald hos patienter, der har taget pregabalin og opioider og/eller andre centralnervesystem (CNS) hæmmende lægemidler. Pregabalin synes at være additiv ved den nedsættelse af kognitiv og grovmotorisk funktion, der forårsages af oxycodon.

Interaktion og ældre

Der er ikke udført specifikke farmakodynamiske interaktionsforsøg på raske ældre frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg er kun udført på voksne forsøgspersoner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception

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

Graviditet

Reproduktionstoxicitet er set i dyreforsøg (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 2 700 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 modermælk hos mennesker (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 for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om pregabalins virkning på den kvindelige fertilitet.

I et klinisk forsøg, hvor effekten af pregabalin på spermens motilitet blev undersøgt, fik raske mandlige forsøgspersoner 600 mg pregabalin daglig. Efter 3 måneders behandling sås ingen påvirkning af motiliteten.

Et fertilitetsforsøg med hunrotter har vist påvirkning af reproduktionen. Fertilitetsforsøg på hanrotter har vist påvirkning af reproduktion og udvikling. Den kliniske betydning af disse fund er ukendt (se pkt. 5.3).

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

 Mærkning.

Pregabalin "Krka" kan have mindre eller moderat virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Pregabalin "Krka" kan forårsage svimmelhed og søvnighed, og kan derfor påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Patienter skal rådgives om ikke at køre bil, betjene komplekst maskineri eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter indtil det er kendt, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

 Resumé af sikkerhedsprofilen

Det kliniske program med pregabalin omfatter mere end 8.900 patienter, der har været i behandling med pregabalin, hvoraf over 5.600 patienter var i dobbelt-blindede placebokontrollerede forsøg. De hyppigst rapporterede bivirkninger var svimmelhed og søvnighed. Bivirkningerne var oftest milde til moderate i intensitet. I alle kontrollerede forsøg var diskontinuitetsraten på grund af bivirkninger 12% for patienter behandlet med pregabalin og 5% for patienter behandlet med placebo. De bivirkninger, der oftest medførte seponering af behandlingen i de pregabalin gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 nedenfor viser alle de bivirkninger, anført efter organklasse og hyppighed, som optræder med en højere hyppighed end for placebo og hos mere end én patient (Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkningerne anført her kan have forbindelse med underliggende sygdom og/eller samtidig brug af anden medicin.

Ved behandling af centrale neuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader, er forekomsten af bivirkninger generelt, CNS bivirkninger og især søvnighed, øget (se pkt. 4.4).

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er tilføjet i kursiv i tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Bivirkninger ved pregabalin**

|  |  |
| --- | --- |
| **Organklasse** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Almindelig | Nasopharyngitis |
| **Blod og lymfesystem** |
| Sjælden | Neutropeni |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | *Overfølsomhed* |
| Sjælden | *Angioødem, allergisk reaktion* |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig | Øget appetit |
| Ikke almindelig | Anoreksi, hypoglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig | Eufori, konfusion, irritabilitet, desorientering, søvnløshed, nedsat libido |
| Ikke almindelig | Hallucination, panikanfald, rastløshed, agitation, depression, forsænket stemningsleje, hævet stemningsleje, *aggression*, humørsvingninger, depersonalisation, svært ved at finde ord, drømmeforstyrrelser, øget libido, anorgasme, apati |
| Sjælden | Impulsivitet, selvmordsadfærd, selvmordstanker |
| Ikke kendt | *Stofafhængighed* |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Svimmelhed, søvnighed, hovedpine |
| Almindelig | Ataksi, koordinationsforstyrrelser, tremor, dysartri, amnesi, hukommelsesproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, paræstesi, hypæstesi, sedation, balanceforstyrrelser, letargi |
| Ikke almindelig | Synkope, stupor, myokloni, *bevidsthedstab*, psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, intentionstremor, nystagmus, kognetiv forstyrrelse, *mental svækkelse* taleprobelmer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, *utilpashed* |
| Sjælden | *Kramper*, parosmi, hypokinesi, dysgrafi, parkinsonisme |
| **Øjne** |
| Almindelig | Sløret syn, dobbeltsyn |
| Ikke almindelig | Tab af perifert syn, synsforstyrrelser, hævede øjne, synsfeltdefekt, nedsat synsskarphed, øjensmerter, øjentræthed, fotopsi, tørre øjne, tåreflåd, øjenirritation |
| Sjælden | *Synstab, ketatitis*, oscillopsi, ændret visuel dybdeopfattelse, mydriasis, skelen, øget lysindtryk |
| **Øre og labyrint** |
| Almindelig | Vertigo |
| Ikke almindelig | Støjoverfølsomhed |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Takykardi, atrioventrikulær blok af første grad, sinusbradykardi, *kongestiv hjerteinsufficiens* |
| Sjælden | *Forlængelse af QT-interval*, sinustakykardi, sinusarytmi  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Ikke almindelig | Hypotension, hypertension, hedeture, flushing, perifær kuldefølelse |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig | Dyspnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, rhinitis, snorken, tørre næseslimhinder |
| Sjælden | *Lungeødem*, følelse af at halsen snører sig sammen |
| Ikke kendt | Respirationsdepression |
| **Mave-tarmkanalen** |
| Almindelig | Opkastning, *kvalme*, obstipation, *diarré*, flatulens, oppustethed, mundtørhed |
| Ikke almindelig | Gastrooesofagal refluks, øget spytsekretion, oral hypæstesi |
| Sjælden | Ascites, pankreatitis, *opsvulmet tunge*, dysfagi |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Ikke almindelig | Forhøjede leverenzymer\* |
| Sjælden | Ikterus |
| Meget sjælden | Leversvigt, hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, *kløe* |
| Sjælden | *Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom*, koldsved |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Muskelkrampe, artralgi, rygsmerte, ekstremitetssmerter, spasmer i cervikalmuskulaturen |
| Ikke almindelig | Ledhævelser, myalgi, muskeltrækninger, nakkesmerter, muskelstivhed |
| Sjælden | Rhabdomolyse |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke almindelig | Urininkontinens, dysuri |
| Sjælden | Nyresvigt, oliguri, *urinretention*  |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig | Erektil dysfunktion |
| Ikke almindelig | Seksuel dysfunktion, forsinket ejakulation, dysmenoré, brystsmerter |
| Sjælden | Amenoré, brystflåd, brystforstørrelse, *gynækomasti* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Perifært ødem, ødem, gangforstyrrelser, faldtendens, følelse af beruselse, føle sig unormal, træthed |
| Ikke almindelig | Generaliseret ødem, *ansigtsødem*, trykken for brystet, smerte, pyreksi, tørst, kulderystelser, asteni |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig | Vægtøgning |
| Ikke almindelig | Forhøjet blod-kreatinin-fosfokinase, forhøjet blodglukose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, vægttab |
| Sjælden | Nedsat antal hvide blodlegemer |

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

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

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i fem pædiatriske studier hos patienter med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (effekt- og sikkerhedsstudier af 12 ugers varighed 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; farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65; og to 1 års åben opfølgning af sikkerhedsstudier, n=54, n=431), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter med epilepsi. Den mest almindelige bivirkning, der blev observeret i studiet af 12 ugers varighed med behandling med pregabalin, var døsighed, pyreksi, øvre luftvejsinfektioner, øget appetit, vægtøgning og nasopharyngitis. 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 fomodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

 Symptomer

Efter markedsføring er de hyppigst rapporterede bivirkninger, når pregabalin blev taget i overdosis, søvnighed, konfus tilstand, agitation og rastløshed.

Der er også rapporteret krampeanfald.

I sjældne tilfælde er der rapporteret tilfælde af koma.

Behandling

Behandling af pregabalin overdosis omfatter generelt understøttende behandling 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, andre analgetika og antipyretika, 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 of sikkerhed

 *Neuropatiske smerter*

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

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

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

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

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

 *Epilepsi*

 Tillægsbehandling

Pregabalin er undersøgt i 3 kontrollerede forsøg 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 partielle anfald, var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af 12 ugers varighed med 295 pædiatriske patienter i alderen 4-16 år 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 vurdere effekten og sikkerheden af pregabalin som tillægsbehandling ved behandling af partielle anfald og to åbent sikkerhedsstudier af 1 års varighed med hendholdsvis 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 epilepsipatienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

I det placebokontrollerede studie af 12 ugers varighed blev pædiatriske patienter (i alderen 4-16 år) behandlet med enten pregabalin 2,5 mg/kg/dag (maksimum 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (maksimum 600 mg/dag) eller placebo. Procentdelen af forsøgsdeltagere med mindst 50% reduktion i antallet af partielle anfald sammenlignet med baseline var 40,6% af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 10 mg/kg/dag (p=0,0068 versus placebo), 29,1% af de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med pregabalin 2,5 mg/kg/dag (p=0,2600 versus placebo) og 22,6% af dem, der fik placebo.

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 forsøg af 56 ugers varighed med dosering 2 gange daglig. Pregabalin opnåede ikke non-inferioritet over for lamotrigen målt på 6 måneders anfaldsfrihed som endepunkt. Pregabalin og lamotrigen var lige sikre og veltolererede.

*Generaliseret angst*

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

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

I kontrollerede kliniske forsøg (4‑8 ugers varighed) havde 52% af pregabalin behandlede patienter og 38% af placebobehandlede patienter mindst en 50% forbedring i HAM-A totalscore fra baseline til endpoint.

I kontrollede forsøg er der rapporteret om sløret syn hos flere patienter behandlet med pregabalin sammenlignet med patienter behandlet med placebo, hvilket forsvandt i hovedparten af tilfældene ved fortsat dosering.

Oftalmologisk undersøgelse (herunder test af synsskarphed, formel synsfelttest og udvidet fundoskopi) er udført på over 3600 patienter i kontrollerede kliniske forsøg. I disse patienter blev synsskarpheden nedsat i 6,5% af patienter behandlet med pregabalin og 4,8% af placebobehandlede patienter. Synsfeltforandringer blev set hos 12,4% af patienterne behandlet med pregabalin og 11,7% af placebobehandlede patienter. Forandringer af øjenbaggrunden blev observeret hos 1,7% af patienter behandlet med pregabalin og 2,1% af placebobehandlede patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Pregabalins steady-state farmakokinetik er ens hos raske frivillige, 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 25‑30% og en forsinkelse i tmax på 2½ time. Indgift af pregabalin sammen med føde har dog ingen klinisk betydende effekt på absorptionen af pregabalin.

Distribution

I prækliniske forsøg har det vist sig, at pregabalin krydser blod-hjernebarrieren hos mus, rotter og aber. Pregabalin har vist sig at krydse placenta hos rotter og genfindes i mælk hos diegivende rotter. Hos mennesker er pregabalins tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral indgift 0,56 L/kg.

Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner.

Biotransformation

Pregabalin undergår ubetydelig metabolisme hos mennesker. Efter en dosis radioaktivt mærket 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 forsøg ses igen tegn på racemisering af pregabalins S-enantiomer til R-enantiomer.

Elimination

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

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i 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 forsøg tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydende indflydelse på plasmakoncentrationen af pregabalin.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

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

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. Dette fald i pregabalin oral clearance stemmer overens med fald i kreatinin clearance forbundet med øget alder. Reduktion af pregabalin dosis kan være nødvendig hos patienter med aldersbetinget nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 Tabel 1).

Ammende kvinder

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

**5.3 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 fertiliteten hos han- og hunrotter blev kun observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad oversteg den terapeutisk 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. Effekterne anses derfor for at være 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 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 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 endothelcelleproliferation. Disse trombocytændringer er ikke til stede hos rotter eller hos mennesker baseret på klinisk korttids- eller begrænset langtidsdata. Der er ingen bevis for, at der er en lignende risiko for mennesker.

Toksicitetstyperne set hus juvenile rotter er ikke kvalitativt forskellig fra dem, der ses hos voksne rotter. Juvenile rotter er imidlertid mere følsomme. Ved terapeutiske doser er der kliniske tegn på påvirkning af centralnervesystemet, såsom hyperaktivitet og tænderskæren samt nogle ændringer på vækst (undertrykkelse af forbigående legemsvægtøgning). Virkningerne på den oestrale periode ses ved 5 gange højere end terapeutisk dosis hos mennesker. Neuroadfærd/kognitive virkninger ses hos juvenile rotter 1‑2 uger efter doser >2 gange (respons for akustisk forskrækkelse og tilvænning) eller >5 gange (indlæring/hukommelse) højere end terapeutisk dosis hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

Pregelatineret stivelse

Talcum (E553b)

*Kapselskal:*

*25 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Sort trykkeblæk (shellac (E904), sort jernoxid (E172), propylenglykol (E1520))

*50 mg og 75 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Gul jernoxid (E172)

Sort trykkeblæk (shellac (E904), sort jernoxid (E172), propylenglykol (E1520))

*100 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Hvid trykkeblæk (shellac (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titaniumdioxid (E171))

*150 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Sort trykkeblæk (shellac (E904), sort jernoxid (E172), propylenglykol (E1520))

*200 mg og 225 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Sort trykkeblæk (shellac (E904), sort jernoxid (E172), propylenglykol (E1520))

*300 mg hårde kapsler*

Titandioxid (E171)

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Hvid trykkeblæk (shellac (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

*Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg og 300 mg hårde kapsler:*

Blister (PVC/PVDC//Al):

3 år

*Pregabalin Krka 75 mg og 150 mg hårde kapsler:*

HDPE beholder:

3 år

Holdbarhed efter anbrud:

 HDPE beholder: 4 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ikke over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 *Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg og 300 mg hårde kapsler:*

Blister (PVC/PVDC//Al): 14, 20, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 hårde kapsler i æske.

*Pregabalin Krka 75 mg og 150 mg hårde kapsler:*

HDPE beholder med plastlåg (PP) i æske: 100 hårde kapsler.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 KRKA, d.d., Novo mesto

 Šmarješka cesta 6

 8501 Novo mesto

 Slovenien

 **Repræsentant**

 KRKA Sverige AB

 Göta Ark 175

 118 72 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 54506

50 mg: 54507

75 mg: 54508

100 mg: 54509

150 mg: 54510

200 mg: 54511

225 mg: 54512

300 mg: 54513

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. februar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. januar 2025