

 4. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pregacam, hårde kapsler**

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

 29382

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pregacam

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hård kapsel indeholder 25 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 50 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 75 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 100 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 150 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 200 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 225 mg pregabalin.

1 hård kapsel indeholder 300 mg pregabalin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

25 mg

Hvid, uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "25" på kroppen og intet på hætten (størrelse # 4).

50 mg

Hvid, uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "50" på kroppen, som er omgivet af en sort streg, og intet på hætten (størrelse 3 #).

75 mg

Uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "75" på den hvide krop og intet på den brændte orange (svensk orange) hætte (størrelse # 4).

100 mg

Brændt orange (svensk orange), uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "100" på kroppen og intet på hætten (størrelse 3 #).

150 mg

Hvid, uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "150" på kroppen og intet på hætten (størrelse # 2).

200 mg

Laksefarvet, uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "200" på kroppen og intet på hætten (størrelse # 1).

225 mg

Uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "225" på den hvide krop og intet på den laksefarvede hætte (størrelse # 1).

300 mg

Uigennemsigtig, blæk-trykt i sort med "PGB" over "300" på den hvide krop og intet på den brændte orange (svensk orange) hætte (størrelse # 0).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Neuropatiske smerter*

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

*Epilepsi*

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

*Generaliseret angst*

Pregacam 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 startes med en dosis på 150 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet kan dosis efter 3-7 dage øges til 300 mg daglig, og hvis nødvendigt kan dosis øges til maksimalt 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. Den maksimale 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 regelmæssigt revurderes.

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

 Kreatininclearance (ml/min) = (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 eller3 daglige doser |
| ≥ 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | 1 gang daglig ellerfordelt på 2 daglige 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.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og effekt af pregabalin\* hos børn under 12 år og unge (12-17 år) har ikke etableret ben. De tilgængelige data er beskrevet i 4.8, 5.1 og 5.2, men nogen anbefalinger vedrørende dosering kan foretages.

*Ældre patienter (over 65 år)*

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

Administration

Pregacam kan tages med eller uden mad. Pregacam 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**

Diabetes patienter

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, 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, som kan øge risikoen for faldulykker hos ældre patienter. Efter markedsføring er der også set tilfælde af bevidsthedstab, konfusion og mental svækkelse. Derfor bør patienter tilrådes at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med bivirkningerne af medicinen.

*Synsrelaterede bivirkninger*

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

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

*Nyresvigt*

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

*Seponering af andre antiepileptika*

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

*Seponeringssymptomer*

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

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

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

*Hjerteinsufficiens*

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

*Behandling af centralneuropatiske smerter, der skyldes rygmarvsskader*

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

*Selvmordstanker og -adfærd*

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

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

*Nedsat funktion af mave-tarm-kanalen*

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

*Forkert brug, misbrug eller afhængighed*

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

*Encefalopati*

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

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

Pregabalin udskilles 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 pregabalin-clearance.

*Orale kontraceptiva, norethisteron og/eller ethinylestradiol*

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

*Lægemidler, der påvirker centralnervesystemet*

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

*Interaktioner og ældre*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

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

*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).

*Graviditet*

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

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

Pregacam 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.

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

 Mærkning.

Pregacam påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Pregacam 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 pregabalin-gruppen, var svimmelhed og søvnighed.

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |
| **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* taleproblemer, hyporefleksi, hyperæstesi, brændende fornemmelse, manglende smagsopfattelse, *utilpashed* |
| Sjælden | *Kramper*, parosmi, hypokinesi, dysgrafi |
| **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 |
| **Mave-tarmkanalen** |
| Almindelig | Opkastning, *kvalme*, obstipation, *diarré*, flatulens, oppustethed, mundtørhed |
| Ikke almindelig | Gastrooesofagal refluks, øget spytsekretion, oral hypæstesi |
| Sjælden | Ascites, pankreatitis, *opsvulmet tunge*, dysfagi |
| **Hud og subkutane væv** |
| Ikke almindelig | Papuløst udslæt, urticaria, hyperhidrose, *kløe* |
| Sjælden | *Stevens-Johnson Syndrom*, koldsved, toksisk epidermal nekrolyse |
| **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 alaninaminotransferase (ALAT), øget aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet blodglucose, nedsat antal blodplader, forhøjet S-kreatinin, nedsat S-kalium, vægttab |
| Sjælden | Nedsat antal hvide blodlegemer |

Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med pregabalin, er der set seponeringssymptomer hos nogle patienter. Følgende symptomer er set: søvnløshed, hovedpine, kvalme, angst, diarré, influenzalignende symptomer, nervøsitet, depression, smerter, kramper, hyperhidrose, svimmelhed, hvilket kan være tegn på fysisk afhængighed. 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.

*Pædiatrisk population*

Den sikkerhedsprofil for pregabalin, der blev observeret i 2 pædiatriske studier (farmakokinetik- og tolerabilitetsstudier, n=65 og 1 års åbent opfølgning af sikkerhedsstudiet, n=54), var den samme som den, der blev observeret i studier med voksne patienter (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.

Koma er set i sjældne tilfælde.

Behandling af 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: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX16.

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

Virkningsmekanisme

Pregabalin bindes til en hjælpeundergruppe (a2-d 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 måneder til 16 år (n=65), var de samme som dem, der sås hos voksne. Resultaterne af et åbent sikkerhedsstudie af 1 års varighed med 54 pædiatriske epilepsipatienter i alderen fra 3 måneder til 16 år indikerer, at bivirkningerne pyreksi og øvre luftvejsinfektioner blev observeret hyppigere end i studier med voksne (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

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 dialyse (se pkt. 4.2, tabel 1).

Linearitet/non-linearitet

Pregabalins farmakokinetik er lineær i det anbefalede daglige dosisområde. Variabiliteten i farmakokinetikken for pregabalin hos forskellige forsøgspersoner er lav (< 20 %). Farmakokinetikken for gentagne doser kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data. Derfor er det ikke nødvendigt at monitorer 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 (over 65 år)

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:*

Prægelatineret stivelse 1500

Talcum

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

75, 100, 200, 225, 300 mg: Rød jernoxid (E172)

*Prægeblæk:*

Shellac

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC/PCTFE/ aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 21, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Camland GmbH

Forstweg 21a

21075 Hamburg

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 54457

50 mg: 54458

75 mg: 54459

100 mg: 54460

150 mg: 54461

200 mg: 54462

225 mg: 54463

300 mg: 54464

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. april 2023