

## Pregabalin Sandoz GmbH



**Sandoz AS**

Kapsel, hård 25 mg

Avregistreringsdatum: 2023-10-04 (Tillhandahålls ej) (Ljust gulbrun opak över- och underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.)



Narkotikaklass: V - Nationellt narkotikaförklarat ämne utan krav på tillstånd vid varje enskilt införsel- respektive utförseltillfälle

Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

### Aktiv substans:

Pregabalin

### ATC-kod:

N02BF02

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Pregabalin Sandoz GmbH** kapsel, hård 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg och 300 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 06/2020.

## Indikationer

### Epilepsi

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

### Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Sandoz GmbH är avsett för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna

# Kontraindikationer

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

## Dosering

### Dosering

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

#### Epilepsi

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

#### Generaliserat ångestsyndrom

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

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

#### Utsättning av pregabalin

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

| Kreatininclearance ( $CL_{Cr}$ ) (ml/min) | Total daglig dos av pregabalin* |                      | Dosregim                                   |
|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------------------|
|                                           | Startdos (mg/dag)               | Maximal dos (mg/dag) |                                            |
| ≥ 60                                      | 150                             | 600                  | Två eller tre doseringstillfällen per dag. |
| ≥ 30 - < 60                               | 75                              | 300                  |                                            |

|                                   |         |     |                                            |
|-----------------------------------|---------|-----|--------------------------------------------|
|                                   |         |     | Två eller tre doseringstillfällen per dag. |
| ≥ 15 - < 30                       | 25 - 50 | 150 | Ett eller två doseringstillfällen per dag. |
| < 15                              | 25      | 75  | Ett doseringstillfälle per dag.            |
| Tilläggsdos efter hemodialys (mg) |         |     |                                            |
|                                   | 25      | 100 | Engångsdos <sup>+</sup>                    |
|                                   |         |     |                                            |

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

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Äldre*

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

#### **Administreringssätt**

Pregabalin Sandoz GmbH kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Sandoz GmbH är endast för peroral användning.

## **Varningar och försiktighet**

#### **Diabetespatienter**

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

#### **Allergiska reaktioner**

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

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

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

#### **Synrelaterade effekter**

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

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

### **Njursvikt**

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

### **Utsättning av andra samtidigt administrerade antiepileptika**

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

### **Utsättningssymtom**

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

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

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

### **Hjärtsvikt**

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

### **Biverkningar hos patienter med ryggmärgsskada**

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

### **Suicidtankar och självmordsbeteende**

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

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

### **Minskad funktion i nedre mag-tarmkanalen**

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

### **Samtidig användning med opioider**

Försiktighet bör iakttas när pregabalin förskrivs samtidigt med opioider på grund av risken för CNS-depression (se avsnitt Interaktioner). I en fall-kontrollstudie av opioidanvändare hade de patienter som tog pregabalin samtidigt med en opioid en förhöjd risk för opioidrelaterad död jämfört med enbart opioidanvändning (justerad oddskvot [aOR], 1,68 [95 % KI, 1,19 till 2,36]). Denna ökade risk observerades vid låga doser av pregabalin ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95 % KI, 1,04-2,22]) och det fanns en trend för en större risk vid höga doser av pregabalin ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95 % KI 1,24-5,06]).

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

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

### **Encefalopati**

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

## **Interaktioner**

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

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

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

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

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

### **Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet**

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam.

Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt, koma och dödsfall hos patienter som använt pregabalin tillsammans med opioider och/eller med andra läkemedel med nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

## Interaktioner och äldre

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

## Graviditet

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

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

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med pregabalin saknas.

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

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

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

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

## Trafik

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

## Biverkningar

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

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

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

Incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och speciellt somnolens ökade vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

**Tabell 2. Biverkningar av pregabalin**

| Systemorganklass                          | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanliga                                   | Nasofaryngit                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mindre vanliga                            | Neutropeni                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Immunsystemet</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mindre vanliga                            | <i>Överkänslighet</i>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Sällsynta                                 | <i>Angioödem, allergisk reaktion</i>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanliga                                   | Ökad aptit                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mindre vanliga                            | Anorexi, hypoglykemi                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Psykiska störningar</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vanliga                                   | Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido                                                                                                                                                                                             |
| Mindre vanliga                            | Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati                                           |
| Sällsynta                                 | Disinhibition                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mycket vanliga                            | Yrsel, somnolens, huvudvärk                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vanliga                                   | Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederig, balanssvårigheter, letargi                                                                                                                           |
| Mindre vanliga                            | Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i> |
| Sällsynta                                 | <i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ögon</b>                                    |                                                                                                                                                                  |
| Vanliga                                        | Dimsyn, diplopi                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation |
| Sällsynta                                      | <i>Synnedsättning, keratit, oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn</i>                                                |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |                                                                                                                                                                  |
| Vanliga                                        | Vertigo                                                                                                                                                          |
| Mindre vanliga                                 | Hyperakusi                                                                                                                                                       |
| <b>Hjärtat</b>                                 |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>                                                                                                        |
| Sällsynta                                      | <i>Förlängt QT- intervall, sinustakykardi, sinusarytmi</i>                                                                                                       |
| <b>Blodkärl</b>                                |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifera kyla                                                                                                     |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet                                                                                                   |
| Sällsynta                                      | <i>Lungödem, åtstramningskänsla i halsen</i>                                                                                                                     |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |                                                                                                                                                                  |
| Vanliga                                        | Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet                                                                 |
| Mindre vanliga                                 | Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi                                                                                                  |
| Sällsynta                                      | Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi                                                                                                              |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Förhöjda leverenzzymer*                                                                                                                                          |
| Sällsynta                                      | Gulsot                                                                                                                                                           |
| Mycket sällsynta                               | Leversvikt, hepatit                                                                                                                                              |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>                                                                                                         |
| Sällsynta                                      | <i>Stevens-Johnsons syndrom, kallsvettningar</i>                                                                                                                 |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>   |                                                                                                                                                                  |
| Vanliga                                        | Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm                                                                                         |
| Mindre vanliga                                 | Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet                                                                                                   |
| Sällsynta                                      | Rabdomyolys                                                                                                                                                      |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                    |                                                                                                                                                                  |
| Mindre vanliga                                 | Urininkontinens, dysuri                                                                                                                                          |
| Sällsynta                                      | Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>                                                                                                                         |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>      |                                                                                                                                                                  |
| Vanliga                                        | Erekttil dysfunktion                                                                                                                                             |

|                                                                    |                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mindre vanliga                                                     | Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst                                                                             |
| Sällsynta                                                          | Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade bröst, <i>gynekomasti</i>                                                                       |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                                                                                                                               |
| Vanliga                                                            | Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet                                                   |
| Mindre vanliga                                                     | Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstramningskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni                                   |
| <b>Undersökningar</b>                                              |                                                                                                                                               |
| Vanliga                                                            | Viktökning                                                                                                                                    |
| Mindre vanliga                                                     | Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktninskning |
| Sällsynta                                                          | Minskning av antalet vita blodkroppar                                                                                                         |

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

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

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

### Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid fyra pediatrika studier på patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (en 12-veckorsstudie av effekt och säkerhet på patienter i åldrarna 4 till 16 år, n=295, en 14-dagarsstudie av effekt och säkerhet på patienter som fyllt 1 månad men inte 4 år, n=175, en studie av farmakokinetik och tolerabilitet, n=65, samt en 1-årig öppen uppföljande säkerhetsstudie, n=54) liknade den som observerats i studierna på vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorstudien var somnolens, pyrexia, övre luftvägsinfektion, ökad aptit, viktökning och nasofaryngit. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 14-dagarsstudien var somnolens, övre luftvägsinfektion och pyrexia (se avsnitt Dosering och administrationssätt, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

# Överdoser

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

I sällsynta fall har koma rapporterats.

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

## Farmakodynamik

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

### Verkningsmekanism

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Epilepsi*

##### Tilläggsbehandling

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

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

### Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för pregabalin som tilläggsbehandling av epilepsi hos pediatriska patienter under 12 år samt ungdomar har inte fastställts. De biverkningar som observerades i en studie av farmakokinetik och tolerabilitet som rekryterade patienter från 3 månaders till 16 års ålder (n=65) med partiella anfall liknade de som observerats hos vuxna. Resultaten av en placebokontrollerad 12-veckorsstudie på 295 pediatriska patienter i åldrarna 4 till 16 år och en placebokontrollerad 14-dagarsstudie på 175 pediatriska patienter som fyllt 1 månad men inte 4 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt en 1-årig öppen säkerhetsstudie av 54 pediatriska patienter från 3 månaders till 16 års ålder med epilepsi tyder på att biverkningarna pyrexia och infektioner i de övre luftvägarna observerades oftare än i studierna av vuxna patienter med epilepsi (se avsnitt Dosering och administrationssätt, Biverkningar och Farmakokinetik).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatriska patienter (i åldrarna 4 till 16 år) pregabalin 2,5 mg/kg/dag (högst 150 mg/dag), pregabalin 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo. Procentandelen av gruppen som hade en 50 %-ig minskning av antalet partiella anfall jämfört med baslinjen var 40,6 % av patienterna som fick pregabalin 10 mg/kg/dag ( $p=0,0068$  jämfört med placebo), 29,1 % av patienterna som behandlades med pregabalin 2,5 mg/kg/dag ( $p=0,2600$  jämfört med placebo) och 22,6 % av dem som fick placebo.

I den placebokontrollerade 14-dagarsstudien fick pediatriska patienter (som fyllt 1 månad men inte 4 år) pregabalin 7 mg/kg/dag, pregabalin 14 mg/kg/dag eller placebo. Medianen för 24 timmars frekvenser av anfall vid baslinjen och vid det sista besöket var 4,7 respektive 3,8 för pregabalin 7 mg/kg/dag, 5,4

respektive 1,4 för pregabalin 14 mg/kg/dag och 2,9 respektive 2,3 för placebo. Pregabalin 14 mg/kg/dag gav en signifikant minskning av den log-transformerade frekvensen av partiella anfall jämfört med placebo ( $p=0,0223$ ), men pregabalin 7 mg/kg/dag visade ingen förbättring jämfört med placebo.

### **Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)**

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

### *Generaliserat ångestsyndrom*

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

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

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

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

## **Farmakokinetik**

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

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

### **Metabolism**

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

### **Eliminering**

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

Pregabalins eliminationshalveringstid är i medeltal 6,3 timmar. Pregabalins plasmaclearance och renalclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt Farmakokinetik Nedsatt njurfunktion).

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt Dosering och administrationssätt, Tabell 1).

### **Linjäritet/icke-linjäritet**

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

### **Kön**

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

### **Nedsatt njurfunktion**

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

### **Nedsatt leverfunktion**

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

### **Pediatrisk population**

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

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

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

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

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

Farmakokinetiken för pregabalin hos patienter under 3 månader har inte studerats (se avsnitt Dosering och administrationssätt, Biverkningar och Farmakodynamik).

### Äldre

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

### Ammande mödrar

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

## Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

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

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

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 25 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 25 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 50 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 75 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 100 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 100 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 200 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 200 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 225 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 225 mg pregabalin.

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 300 mg hårda kapslar**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

### Förteckning över hjälpämnen

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 25, 300 mg hårda kapslar**

#### **Kapselinnehåll**

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk

#### **Kapselskal**

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid gul (E172)  
Järnoxid röd (E172)  
Järnoxid svart (E172)

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 50 mg hårda kapslar**

##### **Kapselinnehåll**

Pregelatiniserad majsstärkelse  
Majsstärkelse  
Talk

##### **Kapselskal**

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid gul (E172)

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 75, 100, 200, 225 mg hårda kapslar**

##### **Kapselinnehåll**

Pregelatiniserad majsstärkelse  
Majsstärkelse  
Talk

##### **Kapselskal**

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid gul (E172)  
Järnoxid röd (E172)

#### **Pregabalin Sandoz GmbH 150 mg hårda kapslar**

##### **Kapselinnehåll**

Pregelatiniserad majsstärkelse  
Majsstärkelse  
Talk

##### **Kapselskal**

Gelatin  
Titandioxid (E171)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för pregabalin är framtagen av företaget Teva för Brieka, Pregabalin Teva*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av pregabalin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att pregabalin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Pregabalin har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

I litteraturen finns ett uppskattat värde på LogKow: -1,78, vilket tyder på att pregabalin har låg potential att bioackumuleras.

PubChem

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

**[Pregabalin Sandoz GmbH 25, 50, 75, 150, 300 mg hårda kapslar]**

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

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 25 mg* Ljust gulbrun opak över- och underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 50 mg* Hård kapsel. Ljuskul opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 75 mg* Hård kapsel. Röd opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 4 (14,3 mm x 5,3 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 100 mg* Hård kapsel. Röd opak över- och underdel, kapselstorlek 3 (15,9 mm x 5,8 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 150 mg* Hård kapsel. Vit opak över- och underdel, kapselstorlek 2 (18,0 mm x 6,4 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 225 mg* Hård kapsel. Ljust orange opak överdel och vit opak underdel, kapselstorlek 1 (19,4 mm x 6,9 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

*Kapsel, hård 300 mg* Hård kapsel. Röd opak överdel och ljust gulbrun opak underdel, kapselstorlek 0 (21,7 mm x 7,6 mm), fylld med vitt till nästan vitt pulver.

Följande produkter har även parallellistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 25 mg

Kapsel, hård 50 mg

Kapsel, hård 75 mg

Kapsel, hård 100 mg

Kapsel, hård 150 mg

Kapsel, hård 300 mg