

## Pregabalin Accord



**Accord Healthcare AB**

Kapsel, hård 50 mg

(Vita opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "3" präglade med "PG" på överdelen och "50" på underdelen. Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.)



Risk för tillvänjning föreligger.

lakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

*Särskild receptblankett krävs*

Antiepileptika, övriga antiepileptika

### Aktiv substans:

Pregabalin

### ATC-kod:

N03AX16

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Pregabalin Accord** kapsel, hård 200 mg, 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: 03/2019.*

## Indikationer

### *Neuropatisk smärta*

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

### *Epilepsi*

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

### *Generaliserat ångestsyndrom*

Pregabalin Accord är indicerat 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.

#### *Neuropatisk smärta*

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

#### *Epilepsi*

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

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

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

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

#### *Utsättning av pregabalin*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se Farmakokinetik), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \right] \text{ (x 0,85 för kvinnor)}$$

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 <sub>cr</sub> ) (ml/min)	Total daglig dos av pregabalin*		Dosregim
	Startdos (mg/dag)	Maximal dos (mg/dag)	
≥ 60	150	600	Dosen kan uppdelas enligt följande: 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

+ 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 Accord 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)

#### **Administreringsätt**

Pregabalin Accord kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Accord 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.

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

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

### **Suicidtankar och självmordsbeteende**

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

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

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

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

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

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör 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 topiramid hade inte någon kliniskt signifikant påverkan på pregabalinclearance.

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

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

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

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. I kontrollerade kliniska prövningar, hade upprepade orala doser av pregabalin, som administrerades samtidigt med oxykodon, lorazepam eller etanol ingen kliniskt relevant påverkan på andningen. Efter lansering har det förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med andra läkemedel med

nedsättande effekt på centrala nervsystemet (CNS). Pregabalin tycks ha en additiv effekt till den kognitiva och grovmotoriska funktionsnedsättningen som orsakas av oxykodon.

### **Interaktioner och äldre**

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

## **Graviditet**

Kategori B:3.

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

## **Amning**

Grupp IVb.

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**

### **Fertilitet**

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

I en klinisk prövning för att bedöma pregabalins 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 råtthanar har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Pregabalin Accord har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin Accord 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

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det kliniska programmet för pregabalin omfattade över 8900 patienter exponerade 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.

### Tabell över biverkningar

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), 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, biverkningar i centrala nervsystemet 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	(a) 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	

<b>Tabell 2. Biverkningar av pregabalin</b>	
vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sedering, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>förlust av medvetandet</i> , psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitivstörning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, <i>olustkänsla</i>
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedläggning</i> , <i>keratit</i> , oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ljusare syn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod, hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>Lungödem</i> , åtstrammingskänsla i halsen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	



<b>Tabell 2. Biverkningar av pregabalin</b>	
	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 sällsynt	Leversvikt, hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvettningar
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rhabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Erektildysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstörade bröst, <i>gynekomasti</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gånggrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

\* förhöjt ALAT, förhöjt ASAT.

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

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

#### *Pediatrik population*

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdosing

### Symtom

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

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

## Farmakodynamik

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

### Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ( $\alpha 2\text{-}\delta$ -protein) av spänningkänsliga kalciumkanaler i det centrala nervsystemet.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Neuropatisk smärta*

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

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

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

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

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

### *Epilepsi*

#### Tilläggsbehandling

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

En minskning av anfallsfrekvens observerades under vecka 1.

### *Pediatrik population*

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

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

### *Monoterapi (nydiagnostiserade patienter)*

Pregabalin har studerats i 1 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. Absorptions hastigheten av pregabalin minskar när det ges tillsammans med föda, vilket ger en minskning av  $C_{max}$  med cirka 25-30 % och en fördröjning av  $t_{max}$  till cirka 2,5 timmar. Administrering av pregabalin tillsammans med föda har dock ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionsgraden av pregabalin.

### Distribution

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

### Biotransformation

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.

### Elimination

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, Tabell 1).

### **Linjäritet/icke-linjäritet**

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

### **Kön**

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

### **Nedsatt njurfunktion**

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

### **Nedsatt leverfunktion**

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

### **Pediatrik population**

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

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

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

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

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

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

## Äldre

Pregabalin-clearance 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, 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. Amning hade liten eller ingen effekt på pregabalin-farmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktskoncentrationer på cirka 76 % av dem i maternell plasma. Den beräknade spädbarnsdosen från bröstmjölk (under förutsättning att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dag) för kvinnor som erhåller 300 mg/dag respektive den maximala dosen 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa beräknade doser utgör cirka 7 % av den totala dagliga maternella dosen på en mg/kg-bas.

## Prekliniska uppgifter

I gängse allmäntoxikologiska studier tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apor iaktogs CNS effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinal atrofi, som vanligen observeras hos åldrade albinoråttor, sågs efter långtidsbehandling med pregabalin vid exponeringar som är  $\geq 5$  gånger medelexonering 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 spermaparametrar 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 medelexoneringen för människa vid den maximala rekommenderade kliniska dosen 600 mg/dag. Hos möss sågs ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande medelexoneringen hos människa men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalin-inducerad tumörbildning hos möss involverar förändringar på blodplättar och därtill associerad endotelcellproliferation. Dessa förändringar i blodplättar förekommer inte hos råttor eller människa baserat på kliniska data från korttidsstudier och begränsade långtidsstudier. Motsvarande risk hos människa har inte kunnat påvisas.

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Pregabalin Accord 25 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 25 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 50 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 50 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 50 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 75 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 100 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 100 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 150 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 150 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 200 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 200 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 225 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 225 mg pregabalin.

Pregabalin Accord 300 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 300 mg pregabalin.

### **Förteckning över hjälpämnen**

**Pregabalin Accord 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/225 mg/300 mg hårda kapslar**

#### *Kapselinnehåll:*

Pregelatiniserad stärkelse

Talk (E553b)

### **Pregabalin Accord 25 mg/50 mg/ 150 mg hårda kapslar**

#### *Kapselskal:*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

### **Pregabalin Accord 75 mg/100 mg/200 mg/225 mg/300 mg hårda kapslar**

#### *Kapselskal:*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid röd (E172)  
Natriumlaurilsulfat

**Pregabalin Accord 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/225 mg/300 mg hårda kapslar**

*Märkningsbläck*

Shellack  
Järnoxid svart (E172)  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:

- 30 dagar (för HDPE 30 st)
- 100 dagar (för HDPE 200 st)

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Kapsel, hård 200 mg* Orange opaka/orange opaka hårda gelatinkapslar av storlek "1" präglade med "PG" på överdelen och "200" på underdelen. Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

*blisters (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*

*Kapsel, hård 25 mg* Vita opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "4" präglade med "PG" på överdelen och "25" på underdelen. Varje kapsel är cirka 14,4 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 50 mg* Vita opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "3" präglade med "PG" på överdelen och "50" på underdelen. Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 75 mg* Röda opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "4" präglade med "PG" på överdelen och "75" på underdelen. Varje kapsel är cirka 14,4 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 100 mg* Röda opaka/röda opaka hårda gelatinkapslar av storlek "3" präglade med "PG" på överdelen och "100" på underdelen. Varje kapsel är cirka 15,8 mm lång.

84 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF



*Kapsel, hård 150 mg* Vita opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "2" präglade med "PG" på överdelen och "150" på underdelen. Varje kapsel är cirka 17,8 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF

*Kapsel, hård 225 mg* Orange opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "1" präglade med "PG" på överdelen och "225" på underdelen. Varje kapsel är cirka 19,3 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Kapsel, hård 300 mg* Röda opaka/vita opaka hårda gelatinkapslar av storlek "0" präglade med "PG" på överdelen och "300" på underdelen. Varje kapsel är cirka 21,4 mm lång.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF