

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin CNX Therapeutics 82,5 mg depottabletter
Pregabalin CNX Therapeutics 165 mg depottabletter
Pregabalin CNX Therapeutics 330 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pregabalin CNX Therapeutics 82,5 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 82,5 mg pregabalin

Pregabalin CNX Therapeutics 165 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 165 mg pregabalin

Pregabalin CNX Therapeutics 330 mg depottabletter
Varje depottablett innehåller 330 mg pregabalin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Pregabalin CNX Therapeutics 82,5 mg depottablett
Vit, oval, oskårad tablett, blank på ena sidan och präglad med "ALV 379" i svart bläck på den andra sidan, med en längd på 19 mm, bredd på 12 mm och tjocklek på cirka 7 mm.

Pregabalin CNX Therapeutics 165 mg depottablett
Gul, oval, oskårad tablett, blank på ena sidan och präglad med "ALV 380" i svart bläck på den andra sidan, med en längd 19 mm, en bredd på 12 mm och tjocklek på cirka 7 mm.

Pregabalin CNX Therapeutics 330 mg depottablett
Rosa, oval, oskårad tablett, blank på ena sidan och präglad med "ALV 381" i svart bläck på den andra sidan, med en längd på 19 mm, en bredd på 12 mm och en tjocklek på cirka 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pregabalin CNX Therapeutics är avsett för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosintervallet är 165 till 660 mg per dag givet en gång dagligen direkt efter kvällsmåltid.

Behandling med pregabalin depottabletter för neuropatisk smärta kan inledas med en dos på 165 mg en gång dagligen direkt efter kvällsmåltid och kan ökas till 330 mg en gång dagligen inom 1 vecka,

baserat på den enskilda patientens svar och tolerans. Maximalt rekommenderad dos av pregabalin depottabletter är 660 mg en gång dagligen, direkt efter kvällsmåltid.

Råd vid missad dos

Det är viktigt att patienten tar tabletterna regelbundet vid samma tidpunkt varje dag. Om patienten missar en dos av Pregabalin CNX Therapeutics ska patienten instrueras att ta den så snart som möjligt och alltid efter mat, såvida det inte är dags för nästa dos. I så fall ska patienten instrueras att inte ta den missade dosen, utan återuppta det vanliga doseringsschemat. Patienter får inte ta dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Övergång från pregabalin med omedelbar frisättning till pregabalin med förlängd frisättning

Vid byte från pregabalin med omedelbar frisättning till pregabalin med förlängd frisättning, ska patienten på bytesdagen instrueras att ta morgondosen av pregabalin med omedelbar frisättning enligt ordination och påbörja pregabalin med förlängd frisättning efter kvällsmåltid.

Tabell 1. Omvandling från pregabalin med omedelbar frisättning till pregabalin med förlängd frisättning

Pregabalin omedelbar frisättning Total dygnsdos (2 eller 3 gånger dagligen)	Pregabalin förlängd frisättning Dos (en gång dagligen)
75 mg dagligen	82,5 mg/dag
150 mg dagligen	165 mg/dag
225 mg dagligen	247,5 mg/dag ^a
300 mg dagligen	330 mg/dag
450 mg dagligen	495 mg/dag ^b
600 mg dagligen	660 mg/dag ^c

^a 247,5 mg=3 x 82,5 mg tabletter en gång dagligen.

^b 495 mg=3 x 165 mg tabletter en gång dagligen.

^c 660 mg=2 x 330 mg tabletter en gång dagligen.

Utsättning av pregabalin

Om pregabalin måste sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst en vecka enligt gällande klinisk praxis (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Användning av pregabalin depottabletter rekommenderas inte för patienter med kreatininclearance (CL_{cr}) mindre än 30 ml/min eller som genomgår hemodialys.

Med tanke på dosberoende biverkningar och eftersom pregabalin elimineras primärt genom renal utsöndring behövs dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion. Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom renal utsöndring som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2) måste dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion anpassas individuellt enligt kreatininclearance (CL_{cr}), såsom anges i tabell 2, framräknad med följande formel:

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

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet på 4 timmar). Patienter som genomgår hemodialys bör behandlas med läkemedel med omedelbar frisättning. Behandlande läkare bör hänvisa till produktresumén för pregabalinläkemedel med omedelbar frisättning för vägledning och dosrekommendationer för patienter som genomgår hemodialys.

Tabell 2. Dosjustering av pregabalin depottablett med hänsyn till njurfunktionen

Kreatininclearance (CL _{cr}) (ml/min)	Total dos pregabalin med förlängd frisättning (mg/dag)			Doserings- regim	
	Startdos (mg/dag)			Maximal dos (mg/dag)	
≥60 ml/min	165	330	495 ^a	660 ^b	En gång dagligen
30-60 ml/min	82,5	165	247,5 ^c	330	En gång dagligen
<30/hemodialys	Dos med läkemedel med pregabalin med omedelbar frisättning				

^a 495 mg=3 x 165 mg tabletter en gång dagligen

^b 660 mg=2 x 330 mg tabletter en gång dagligen

^c 247,5 mg=3 x 82,5 mg tabletter en gång dagligen

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av pregabalin för barn under 12 år och ungdomar (12–17 år) har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8 och 5.2, men ingen rekommendation om dosering kan ges.

Äldre

Äldre patienter kan behöva dosreducering av pregabalin på grund av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Pregabalin CNX Therapeutics måste tas direkt efter en kvällsmåltid.

Pregabalin CNX Therapeutics tabletten ska sväljas hel och ska inte delas, krossas eller tuggas.

Tabletten ska inte delas eftersom detta kan påverka depottablettens egenskaper (se avsnitt 5.2).

Pregabalin CNX Therapeutics är endast för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetespatienter

Enligt gällande klinisk praxis kan vissa diabetespatienter som går upp i vikt under behandling med pregabalin behöva justera sin hypoglykemiska medicinering.

Överkänslighetsreaktioner

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.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

SCAR inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har i sällsynta fall rapporterats i samband med pregabalinbehandling. I samband med förskrivning bör patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för hudbiverkningar. Vid tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner ska pregabalin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Yrsel, somnolens, medvetlöshet, förvirring och psykisk funktionsnedsättning

Pregabalinbehandling har förknippats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av fallskador hos den äldre populationen. Efter lansering har det också förekommit rapporter om medvetlöshet, förvirring och psykisk funktionsnedsättning. Patienter bör därför rådas att iaktta försiktighet tills de är bekanta med 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 5.1).

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 visade utsättning av pregabalin reversibilitet av denna biverkning.

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 hjärtkärlsjukdom 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, biverkningar från centrala nervsystemet och i synnerhet somnolens. Detta kan tillskrivas en additiv effekt på grund av samtidig användning av läkemedel (t.ex. antispastiska medel) som behövs för detta tillstånd. Detta ska beaktas vid förskrivning av pregabalin för detta tillstånd.

Andningsdepression

Det har förekommit rapporter om allvarlig andningsdepression i samband med användning av pregabalin. Patienter med nedsatt andningsfunktion, respiratorisk eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva medel samt äldre kan löpa högre risk att drabbas av denna allvarliga biverkning. Dosjusteringar kan vara nödvändiga för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

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. Fall med suicidtankar och självmordsbeteende har observerats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med pregabalin (se avsnitt 4.8). En epidemiologisk studie där man använde sig av egenkontroll (jämförde behandlingsperioder med perioder utan behandling hos en och samma individ) visade på en ökad risk för utveckling av självmordsbeteende och självmord hos patienter som behandlades med pregabalin.

Patienter (och deras vårdare) ska rådas till att söka medicinsk rådgivning vid tecken på suicidtankar eller självmordsbeteende. Patienterna ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Utsättning av pregabalin ska övervägas vid suicidtankar och självmordsbeteende.

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 läkemedel 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 4.5). 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 (≤ 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

Pregabalin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av pregabalin, och pregabalin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan pregabalin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas nog.

Patienter som behandlas med pregabalin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin, till exempel utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Följande symtom har rapporterats: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, oro, depression, suicidtankar, smärta, krampanfall, hyperhidros och yrsel. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad pregabalin-behandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om pregabalin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Krampanfall, inklusive status epilepticus och grand mal-anfall, kan förekomma under behandling med pregabalin eller kort efter utsättning av pregabalin.

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

Encefalopati

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

Fertila kvinnor/Preventivmetoder

Användning av Pregabalin under den första graviditetstrimestern kan orsaka allvarliga missbildningar hos fostret. Pregabalin ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 topiramat 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 dämpande 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Pregabalin har visats passera placenta hos råttor (se avsnitt 5.2). Pregabalin kan eventuellt passera placenta hos människor.

Allvarliga medfödda missbildningar

Data från en nordisk observationsstudie på över 2 700 graviditeter med exponering för pregabalin under den första trimestern visade högre prevalens av allvarliga medfödda missbildningar hos barn (levande födda eller dödfödda) som exponerats för pregabalin än i populationen som inte exponerats (5,9 % jämfört med 4,1 %).

Risken för allvarliga medfödda missbildningar i den pediatriiska population som exponerats för pregabalin under den första trimestern var något förhöjd jämfört med i populationen som inte exponerats (justerad prevalenskvot och 95 % konfidensintervall: 1,14 [0,96–1,35]) och jämfört med populationen som exponerats för lamotrigin (1,29 [1,01–1,65]) eller för duloxetin (1,39 [1,07–1,82]).

Analysen av specifika missbildningar visade på en högre risk för missbildningar i nervsystemet, ögonen, läpp-käk-gomspalt samt missbildningar i urinvägar och könsorgan, men antalet var lågt och beräkningarna inte exakta.

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

Amning

Pregabalin utsöndras i bröstmjölken (se avsnitt 5.2). 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 råtthanar har visat skadliga reproduktions- och utvecklingseffekter. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pregabalin har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Pregabalin CNX Therapeutics 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.

4.8 Biverkningar

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.

I tabell 3 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.

Vid behandling av central neuropatisk smärta på grund av ryggmärgsskada, ökade incidensen av biverkningar i allmänhet, CNS biverkningar och i synnerhet somnolens (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 3. Biverkningar av pregabalin

MedDRA Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropenia
Immunsystemet	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angiödem, allergisk reaktion</i>
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido

MedDRA Organsystem	Biverkningar
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnestämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökat libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition, självmordsbeteende, suicidtankar
Ingen känd frekvens	<i>Läkemedelsberoende</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Ataxi, koordinationssvårigheter, tremor, dysartri, amnesi, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, hypoestesi, sederer, balanssvårigheter, letargi
Mindre vanliga	Synkope, stupor, myoklonus, <i>medvetlöshet</i> psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, postural yrsel, intentionstremor, nystagmus, kognitiv störning, <i>psykisk försämring</i> , talsvårigheter, hyporeflexi, hyperestesi, brännande känsla, ageusi, olustkänsla
Sällsynta	<i>Krampanfall</i> , parosmi, hypokinesi, dysgrafi, parkinsonism
Ögon	
Vanliga	Dimsyn, diplopi
Mindre vanliga	Perifert synbortfall, synförändringar, ögonsvullnad, synfältsdefekt, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, astenopi, fotopsi, torra ögon, ökat tårflöde, ögonirritation
Sällsynta	<i>Synnedsättning</i> , keratit, oscillopsi, förändrad perception av syndjupet, mydriasis, skelögdhet, ökad ljusstyrka i synfältet
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Mindre vanliga	Hyperakusi
Hjärtat	
Mindre vanliga	Takykardi, AV-block I, sinusbradykardi, <i>hjärtsvikt</i>
Sällsynta	<i>Förlängt QT- intervall</i> , sinustakykardi, sinusarytmi
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension, hypertension, vallningar, rodnad, perifer kyla
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, näsblod hosta, nästäppa, rinit, snarkning, nästorrhet
Sällsynta	<i>lungödem</i> , åstrammningskänsla i halsen
Ingen känd frekvens	Andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkning, illamående, förstopning, <i>diarré</i> , flatulens, bukutspändhet, muntorrhet
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom, ökad salivation, oral hypoestesi
Sällsynta	Ascites, pankreatit, <i>svullen tunga</i> , dysfagi
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer*
Sällsynta	Gulsot
Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Papulösa utslag, urtikaria, hyperhidros, <i>pruritus</i>
Sällsynta	<i>Toxisk epidermal nekrolys</i> , Stevens-Johnsons syndrom, kallsvettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramp, artralgi, ryggsmärta, smärta i armar och ben, cervikalspasm
Mindre vanliga	Ledsvullnad, myalgi, muskelryckning, nacksmärta, muskelstelhet
Sällsynta	Rhabdomyolys
Njurar och urinvägar	

MedDRA Organsystem	Biverkningar
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Erektile dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstörade bröst, <i>gynekomasti</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem, ödem, gångrubbning, fall, berusningskänsla, känsla av abnormalitet, trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem, <i>ansiktsödem</i> , åtstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
Undersökningar och provtagningar	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktnedgång
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT).

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling, abstinenssymtom har observerats hos vissa patienter. Följande symtom har rapporterats: insomni, huvudvärk, illamående, ångest, diarré, influensaliknande symtom, krampanfall, oro, depression, suicidtankar, smärta, hyperhidros och yrsel. Dessa symtom kan tyda på läkemedelsberoende. 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 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Den säkerhetsprofil som observerades för pregabalin vid fem 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 två 1-åriga öppna uppföljande säkerhetsstudier, n=54 och n=431) liknade den som observerats i studierna på 12 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 4.2 och 5.2).

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

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 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 4.2 Tabell 2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, övriga analgetika och antipyretika, ATC kod: N02BF02

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

Verkningsmekanism

Pregabalin binder till en auxiliär subenhet ($\alpha 2$ - δ -protein) av spänningskänsliga 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.

Effekten och säkerheten för pregabalin depottablett har visats i en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, multipeldos-, multicenter-, trearmad, parallell studie där pregabalin depottablett (testprodukt) jämfördes med placebo och referensläkemedlet pregabalin i hård kapsel med omedelbar frisättning hos 453 vuxna patienter med perifer diabetesneuropati. Detta var en 13-veckors behandlingsstudie där patienterna fick en initial dos på 165 mg och därefter titrerades upp till maximal dos på 660 mg. Det primära effektmåttet var förändring i genomsnittlig smärtpoäng per vecka från baslinjen till behandlingens slut. Medelvärde $\pm$ standardavvikelse (SD) för förändringen i genomsnittlig veckosmärtpoäng från baslinjen till behandlingens slut för test-, referens- och placebogrupperna var -3,43, -3,49 respektive -3,04. Den observerade minskningen i genomsnittlig veckosmärtpoäng var jämförbar mellan pregabalin depottabletter och referensläkemedelsgruppen. En statistiskt signifikant skillnad observerades för både test- och referensprodukten jämfört med placebo.

Det sekundära effektmåttet, andelen patienter med 30 % minskning av den veckovisa genomsnittliga smärtpoängen i fas III-studien, var 87,07 %, 87,70 % respektive 76,86 % för pregabalin depottabletter, referensläkemedlet och placebo. Denna skillnad visade sig vara statistiskt signifikant för både test- och referensläkemedlet jämfört med placebo.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pregabalin depottabletter har linjär farmakokinetik med dosproportionella ökningar av maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) och arean under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC) från 82,5–660 mg/dag. Efter upprepad administrering uppnås steady state inom cirka 72–96 timmar. Pregabalin depottabletter administrerat en gång dagligen efter en kvällsmåltid har motsvarande AUC och lägre $C_{\max}$ i förhållande till en jämförande dos av pregabalin (tabell 4). Variabiliteten i $C_{\max}$ och AUC för pregabalin depottabletter är mindre än eller lika med 25 %.

Tabell 4 Farmakokinetik vid steady-state för pregabalin depottablett 330 mg en gång dagligen och pregabalin 150 mg två gånger dagligen

	Pregabalin förlängd frisättning En gång dagligen	Pregabalin Två gånger dagligen
N	16	16
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	3851,11	4066,97
$T_{\max,ss}$ (h)	12,0 (5,0-14,0)	3,0 (1,25 – 4,00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng h/ml)	59501,12	58196,62

OBS: Geometriskt medel (%CV) för $AUC_{\tau,ss}$, $C_{\max,ss}$, median (intervall) för $T_{\max,ss}$
 $AUC_{\tau,ss}$ =area under kurvan under ett doseringsintervall vid steady state vid; två gånger dagligen=var 12e timme; $C_{\max,ss}$ =toppkoncentrationer vid steady state; N=Antal försökspersoner; $T_{\max,ss}$ = tid till toppkoncentration.

Absorption

Pregabalin absorberas från tunntarmen och proximala kolon. Absorptionen av pregabalin depottabletter är linjär och dosproportionell. Biotillgängligheten för pregabalin depottabletter minskar om de tas på fastande mage. AUC är cirka 30–50 % lägre när pregabalin depottabletter administreras fastande jämfört med efter en kvällsmåltid. När pregabalin depottabletter administreras efter en kvällsmåltid med 800–1000 kalorier (50 % fett, 20 % protein, 30 % kolhydrater) uppnås median maximal plasmakoncentration efter 8 timmar.

Distribution

I prekliniska studier har pregabalin visat sig passera blod-hjärnbarriären hos möss, råttor och apor. Pregabalin har visat sig passera placentan hos råttor och finns i mjölken hos lakterande råttor. Hos människor är den synbara distributionsvolymen för pregabalin efter oral administrering cirka 0,56 liter/kg. Pregabalin är inte bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Pregabalin genomgår försumbar metabolism hos människor. Efter en dos av radiomärkt pregabalin var cirka 98 % av radioaktiviteten som återfanns i urinen oförändrat pregabalin. Det N-metylerade derivatet av pregabalin, den huvudsakliga metaboliten av pregabalin som finns i urin, stod för 0,9 % av dosen. I prekliniska studier fanns det ingen indikation på racemisering av pregabalins S-enantiomer till R-enantiomeren.

Eliminering

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom renal utsöndring som oförändrat läkemedel. Pregabalins genomsnittliga eliminationshalveringstid är 6,3 timmar hos personer med normal njurfunktion. Pregabalins plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion).

Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, tabell 2).

Linjäritet/icke-linjäritet

Pregabalins farmakokinetik är linjär över det rekommenderade dagliga dosintervallet. Den interindividuella farmakokinetiska variabiliteten för pregabalin är låg (<20%). Farmakokinetiken vid upprepade doser är förutsägbart från enkeldosdata. Plasmakoncentrationer av pregabalin behöver därför inte följas rutinmässigt.

Kön

Kliniska provningar tyder på att kön inte har någon kliniskt signifikant inverkan på plasmakoncentrationerna av pregabalin.

Nedsatt njurfunktion

Pregabalinclearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance. Dessutom avlägsnas pregabalin effektivt från plasma genom hemodialys (efter en 4 timmars hemodialysbehandling minskas pregabalinkoncentrationerna i plasma med cirka 50%). Eftersom renal eliminering är den huvudsakliga elimineringsvägen är dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion och doskomplettering efter hemodialys nödvändig (se avsnitt 4.2, tabell 2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom pregabalin inte genomgår någon signifikant metabolism och utsöndras övervägande som oförändrat läkemedel i urinen, förväntas inte nedsatt leverfunktion signifikant förändra pregabalins plasmakoncentrationer.

Pediatrisk population

Pregabalins farmakokinetik utvärderades hos pediatriska patienter med epilepsi (åldersgrupper: 1 till 23 månader, 2 till 6 år, 7 till 11 år och 12 till 16 år) vid dosnivåer på 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 tiden för att nå maximal plasmakoncentration i allmänhet likartad i hela åldersgruppen och inträffade 0,5 timme till 2 timmar efter dosering.

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

Pregabalins terminala halveringstid var i genomsnitt cirka 3 till 4 timmar hos pediatriska patienter upp till 6 år och 4 till 6 timmar hos de som var 7 år och äldre.

Farmakokinetisk populationsanalys visade att kreatininclearance var en signifikant kovariat av pregabalins orala clearance, kroppsvikt var en signifikant kovariat av pregabalins synbara orala distributionsvolym, och dessa samband var likartade hos pediatriska och vuxna patienter.

Pregabalins farmakokinetik hos patienter yngre än 3 månader har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Äldre

Pregabalinclearance tenderar att minska med stigande ålder. Denna minskning av oralt pregabalinclearance överensstämmer med minskningar av kreatininclearance i samband med stigande ålder. Sänkning av pregabalindosen kan krävas hos patienter som har åldersrelaterad nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, tabell 2).

Ammande mödrar

Farmakokinetiken för 150 mg pregabalin givet var 12:e timme (300 mg daglig dos) utvärderades hos 10 ammande kvinnor 12 veckor eller mer efter förlossningen. Amning hade liten eller ingen inverkan på pregabalins farmakokinetik. Pregabalin utsöndrades i bröstmjölk med genomsnittliga steady-state-koncentrationer på cirka 76 % av de i moderns plasma. Den uppskattade dosen till spädbarnet från bröstmjölk (förutsatt en genomsnittlig mjölkkonsumtion på 150 ml/kg/dag) hos kvinnor som får 300 mg/dag eller den maximala dosen på 600 mg/dag skulle vara 0,31 respektive 0,62 mg/kg/dag. Dessa uppskattade doser är cirka 7 % av den totala dagliga dosen till modern, beräknad på mg/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gängse säkerhetsfarmakologiska studier på djur tolererades pregabalin väl vid kliniskt relevanta doser. I toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor och apor observerades CNS-effekter, inklusive hypoaktivitet, hyperaktivitet och ataxi. En ökad incidens av retinalatrofi, som vanligtvis observeras hos åldrade albinoråttor, observerades efter långvarig exponering för pregabalin vid exponeringar ≥ 5 gånger den genomsnittliga humana exponeringen vid den maximala rekommenderade kliniska dosen.

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

Negativa effekter på fertiliteten hos han- och honråttor observerades endast vid exponeringar som var avsevärt högre än klinisk exponering. Biverkningar på hanråttors reproduktionsorgan och spermieparametrar var reversibla och förekom endast vid exponeringar som var avsevärt högre än klinisk exponering eller var förknippade med spontana degenerativa processer i reproduktionsorgan hos hanråttan. Därför ansågs effekterna vara av liten eller ingen klinisk relevans.

Pregabalin är inte genotoxiskt baserat på resultat från en uppsättning *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 den genomsnittliga humana exponeringen vid den maximala rekommenderade kliniska dosen på 600 mg/dag. Hos möss observerades ingen ökad incidens av tumörer vid exponeringar liknande den genomsnittliga humana exponeringen, men en ökad incidens av hemangiosarkom observerades vid högre exponeringar. Den icke-genotoxiska mekanismen för pregabalininducerad tumörbildning hos möss involverar trombocytförändringar och därmed förknippad endotelcellsproliferation. 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.

Hos unga råttor skiljer sig inte typerna av toxicitet kvalitativt från de som observerats hos vuxna råttor. Unga råttor är dock mer känsliga. Vid terapeutisk exponering fanns tecken på kliniska tecken på hyperaktivitet och bruxism i centrala nervsystemet samt vissa förändringar i tillväxten (övergående viktökningshämmning). Effekter på brunstcykeln observerades vid 5 gånger den humana terapeutiska exponeringen. Minskad akustisk skrämselrespons observerades hos unga råttor 1-2 veckor efter exponering vid >2 gånger den terapeutiska exponeringen för människa. Nio veckor efter exponeringen var denna effekt inte längre observerbar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Basisk butylerad metakrylatsampolymer (E 1205)

Krospovidon (typ A)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)

Tablettdragning:

Pregabalin CNX Therapeutics 82,5 mg

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

Pregabalin CNX Therapeutics 165 mg

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Pregabalin CNX Therapeutics 330 mg

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

Röd järnoxid (E 172)

Svart järnoxid (E 172)

Tryckfärg

Shellack

Svart järnoxid (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pregabalin CNX Therapeutics 82,5 mg

Förvaras vid högst 30 °C

Pregabalin CNX Therapeutics 165 mg och Pregabalin CNX Therapeutics 330 mg

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med vit, rund HDPE-behållare (burk) med vid öppning, barnskyddande vitt lock med tätning och en torkmedelscylinder.

Originalförpackning med 30 depottabletter.

Multipack med 90 (3 x 30) depottabletter.

Torkmedlet ska inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

82,5 mg: MTnr 68303
165 mg: MTnr 68304
330 mg: MTnr 68305

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-26
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-26