

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pregabalin Krka 25 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 50 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 75 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 100 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 150 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 200 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 225 mg hårda kapslar
Pregabalin Krka 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg respektive 300 mg pregabalin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel)

25 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är vit. Kapselhättan är märkt med svart märkning P25. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 13,8 – 14,8 mm.

50 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är gul. Kapselhättan är märkt med svart märkning P50. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 15,3 – 16,2 mm.

75 mg hårda kapslar: Kapselstommen är brungul, kapselhättan är brungul. Kapselhättan är märkt med svart märkning P75. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 13,8 – 14,8 mm.

100 mg hårda kapslar: Kapselstommen är rödbrun, kapselhättan är rödbrun. Kapselhättan är märkt med vit märkning P100. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 15,3 – 16,2 mm.

150 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är gulbrun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P150. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 17,2 – 18,3 mm.

200 mg hårda kapslar: Kapselstommen är brun, kapselhättan är brun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P200. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 18,7 – 19,8 mm.

225 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är brun. Kapselhättan är märkt med svart märkning P225. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 18,7 – 19,8 mm.

300 mg hårda kapslar: Kapselstommen är vit, kapselhättan är mörkbrun. Kapselhättan är märkt med vit märkning P300. Innehållet i kapseln är vitt till benvitt puder. Kapselns längd: 20,0 – 22,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neuropatisk smärta

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

Epilepsi

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

Generaliserat ångestsyndrom

Pregabalin Krka är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosintervall 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

Dosintervall 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 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Pregabalin elimineras från blodcirkulationen huvudsakligen genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. Eftersom pregabalin-clearance är direkt proportionellt mot kreatininclearance (se avsnitt 5.2), måste en dossänkning hos patienter med nedsatt njurfunktion individualiseras med hänsyn till kreatininclearance (CL_{Cr}), som framgår av Tabell 1, framräknad enligt följande formel:

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

Pregabalin avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys (50 % av läkemedlet 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	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+

* 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 5.2).

Pediatrik population

Pregabalin Krka:s säkerhet och effekt hos barn under 12 år och ungdomar (12–17 år) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Äldre

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

Administreringssätt

Pregabalin Krka kan tas med eller utan föda.

Pregabalin Krka är endast för peroral 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 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 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 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 anfallen har uppnåtts med pregabalin som tilläggsbehandling.

Utsättningsymtom

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats hos några patienter. Följande symtom har förekommit: insomnia, 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 utsättningsymtom 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 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, 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.

Andningsdepression

Allvarlig andningsdepression har rapporterats kopplat till användning av pregabalin. Patienter med nedsatt andningsfunktion, sjukdom i andningssystemet eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva läkemedel och äldre kan löpa högre risk att få denna allvarliga biverkning. Dosjusteringar kan krävas för sådana 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 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 rådask 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 iaktas 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 - 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

Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas 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.

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 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. 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 oxikodon.

Interaktioner och äldre

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pregabalin Krka 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 bröstmjölk (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 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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.

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.

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

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

Tabell 2. Biverkningar av pregabalin

Systemorganklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga	<i>Överkänslighet</i>
Sällsynta	<i>Angioödem, allergisk reaktion</i>
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Ökad aptit
Mindre vanliga	Anorexi, hypoglykemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, desorientering, insomni, minskad libido
Mindre vanliga	Hallucination, panikattack, rastlöshet, agitation, depression, sänkt stämningsläge, förhöjd sinnesstämning, <i>aggression</i> , humörsvängningar, depersonalisation, svårighet att finna ord, onormala drömmar, ökad libido, anorgasmi, apati
Sällsynta	Disinhibition
Centrala och perifera nervsystemet	
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, parkinsonism
Ögon	
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
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	

Systemorganklass	Biverkningar
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> , åttstrammingskänsla i halsen
Ingen känd frekvens	<i>Andningsdepression</i>
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkning, <i>illamående</i> , förstoppning, <i>diarré</i> , flatulens, buktspändhet, 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>Stevens-Johnsons syndrom</i> , kallsvetteningar
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	
Mindre vanliga	Urininkontinens, dysuri
Sällsynta	Njursvikt, oliguri, <i>urinretention</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga	Sexuell dysfunktion, fördröjd ejakulation, dysmenorré, ömma bröst
Sällsynta	Amenorré, utsöndring från bröstet, förstorade 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> , åttstrammingskänsla i bröstet, smärta, feber, törst, frossa, asteni
Undersökningar	
Vanliga	Viktökning
Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatininfosfokinas, förhöjd blodglukos, minskning av antalet blodplättar, förhöjt blodkreatinin, sänkt blodkalium, viktminskning
Sällsynta	Minskning av antalet vita blodkroppar

* förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (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.

Pediatrik 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 vuxna patienter med epilepsi. De vanligaste biverkningarna av pregabalinbehandling som observerades under 12-veckorsstudien var somnolens, pyrexi, 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, 5.1 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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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 4.2 Tabell 1).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika ATC kod: N03AX16

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.

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 och en placebokontrollerad 14-dagarsstudie på 175 pediatrika patienter som fyllt 1 månad men inte 4 år, där man undersökte effekt och säkerhet för pregabalin som tilläggsbehandling vid partiella anfall, samt två 1-åriga öppna säkerhetsstudier av 54 respektive 431 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 4.2, 4.8 och 5.2).

I den placebokontrollerade 12-veckorsstudien fick pediatrika 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 pediatrika 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.

I en placebokontrollerad 12-veckorsstudie med patienter med primära generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall fick 219 patienter (i åldern 5 till 65 år, varav 66 var i åldern 5 till 16 år) pregabalin 5 mg/kg/dag (högst 300 mg/dag), 10 mg/kg/dag (högst 600 mg/dag) eller placebo som tilläggsbehandling. Procentandelen av patienterna som hade en minst 50 %-ig minskning av PGTC-anfallen var 41,3 %, 38,9 % och 41,7 % för pregabalin 5 mg/kg/dag, pregabalin 10 mg/kg/dag respektive 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 symptom 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 ögonbottensspegling) 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 människor 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 5.2 Nedsatt njurfunktion). Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys är nödvändig (se avsnitt 4.2, 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 4.2, 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 kroppsviktjusterad clearance på 43 % för dessa patienter jämfört med patienter som vägde ≥ 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 4.2, 4.8 och 5.1).

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 4.2, 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 pregabalin-farmakokinetiken. Pregabalin utsöndrades med genomsnittliga jämviktsskoncentrationer 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 ≥ 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 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 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. Unge 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Pregelatiniserad stärkelse
Talk (E553b)

Kapselskal:

25 mg hårda kapslar
Titandioxid (E171)
Gelatin
Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

50 mg och 75 mg hårda kapslar
Titandioxid (E171)

Gelatin
Gul järnoxid (E172)
Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

100 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)
Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Vitt bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

150 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)
Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

200 mg och 225 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)
Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Svart bläck (shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520))

300 mg hårda kapslar

Titandioxid (E171)
Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Vitt bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar:
Blister (PVC/PVDC//Al):
3 år

Pregabalin Krka 75 mg och 150 mg hårda kapslar:
HDPE-plastburk:
3 år

HDPE-plastburk: Efter första öppnandet av burken ska innehållet förbrukas inom 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pregabalin Krka 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar:
Blister (PVC/PVDC//Al): 14, 20, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 hårda kapslar, i en kartong.

Pregabalin Krka 75 mg och 150 mg hårda kapslar:
HDPE-plastburk, PP-förslutning: 100 hårda kapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 51461
50 mg: 51462
75 mg: 51463
100 mg: 51464
150 mg: 51465
200 mg: 51466
225 mg: 51467
300 mg: 51468

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-01-22
Datum för förnyat godkännande: 2019-12-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-08