

## Pregabalin

### 1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) Ämnet

INN benämning: Pregabalin

IUPAC namn: (3S)-3-(aminometyl)-5-metylhexansyra

Andra kemiska namn: (S+)-3-isobutyl-GABA

CAS nr: 148553-50-8

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Lyrica<sup>®</sup>, Brieka<sup>®</sup>, Pregabalin 1A Farma<sup>®</sup>, Pregabalin Accord<sup>®</sup>, Pregabalin Accord Healthcare<sup>®</sup>, Pregabalin Krka<sup>®</sup>, Pregabalin Orion<sup>®</sup>, Pregabalin Sandoz<sup>®</sup>, Pregabalin Sandoz GmbH<sup>®</sup>, Pregabalin STADA<sup>®</sup>, Pregabalin Teva<sup>®</sup>

Styrkor: Hårda kapslar: 25 mg, 50 mg, 75mg, 100mg, 150mg, 225mg, 300

mg. Oral lösning: 20 mg/ml

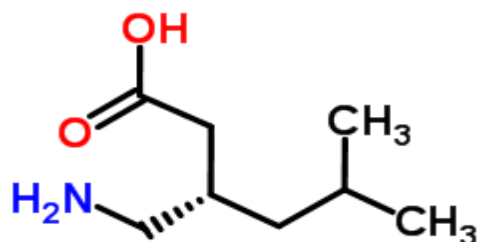
ATC-kod: N03AX16

### 2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Stereoisomerer: Pregabalin är (S)-(+)-isomer till 3-isobutyl-GABA

Kemisk struktur:



(från ChemSpider, Royal Society of Chemistry)

Grupptillhörighet: gabapentinoid

### 3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast kristallin struktur, vit till "offwhite"

Molekylvikt (g/mol): 159.23

Löslighet: Fritt löslig i vatten (både basiska och sura vattenlösningar)

Smältpunkt (°C): 186-188°C

Kokpunkt (°C): 274°C vid 760 mm Hg

### 4. Framställning

Syntesvägar finns beskrivna i ansökningshandlingarna för Lyrica<sup>®</sup>.

### 4. Verkningsmekanismer, effekter

#### Allmänt

Pregabalin ingår i läkemedlet Lyrica<sup>®</sup> som godkändes centralt inom EU år 2004 för behandling av epilepsi och neuropatisk smärta. Godkännandet för försäljning av Lyrica<sup>®</sup> innehas av Pfizer Limited, UK. Godkännandet

utvidgades år 2006 till att även omfatta indikationen generaliserat ångestsyndrom (GAD). I godkännandeprocessen diskuterades risken för beroende och missbruk av pregabalin, men efter ett flertal studier på människa och djur ansågs risken vara låg. Efter uppföljande studier uppdaterades år 2010 avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet i produktresumén för Lyrica® med texten "Risk för missbruk. Fall av missbruk har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av pregabalin-missbruk." I den så kallade riskhanteringsplanen (RMPn) för produkter innehållande pregabalin har även risken för "misuse, abuse and dependence" uppgrederats från "potential risk" till "important identified risk".

Det finns idag ett tiotal generiska produkter av Lyrica® på marknaden i Sverige.

### Verkningsmekanism

Pregabalin är ett derivat av GABA (gamma-aminobutyric acid) och binder alfa-2-deltasubenhetererna på spänningsreglerande kalciumkanaler i centrala nervsystemet vilket hämmar kalciuminflödet i de presynaptiska nervcellerna och därmed blockeras frisättningen av neurotransmittorer, inklusive den excitatoriska neurotransmittorn glutamat. Dessutom sker en dosberoende ökning av extracellulär GABA i hjärnan (Bonnet and Sherbaum 2017).

### Kliniska studier, fallstudier

I en så kallad human liability study (Zacny 2012) undersöktes de subjektiva effekterna av 75 mg eller 150 mg pregabalin, enskilt eller i kombination med 10 mg oxikodon hos 16 friska frivilliga. Pregabalin ökade inte "drug-liking effects" ("like drug" samt "take drug again"), vare sig enskilt eller i kombination med oxikodon, jämfört med placebo. I studien var dock doserna låga jämfört med den rekommenderade terapeutiska maxdosen på 600 mg/dag. I kliniska prövningar har eufori visats uppkomma i högre frekvens i pregabalinbehandlade grupper än i grupper behandlade med placebo, men endast vid högre doser än 150 mg/dag, se nedan. Dosen vid rekreativ användning är oftast betydligt högre än terapeutiska doser, se avsnitt 7b nedan.

Kliniska prövningar inför godkännandet av Lyrica® (150-600 mg/dag, n=5232) visade en biverkningsfrekvens rörande eufori på i genomsnitt 4 % (0,8% i grupper behandlade med 150 mg/dag, 3-10% i övriga grupper) för grupper behandlade med pregabalin, jämfört med grupper med placebo på 0.5% (n=2290). Resultaten är en sammanslagning av data från kliniska prövningar och inkluderar patientgrupper med diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi, neuropatisk smärta, epilepsi and generaliserat ångestsyndrom (Lyrica® EPAR, scientific discussion, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human\\_med\\_000894.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human_med_000894.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)).

US Center for Drug Evaluation and Research (Bosnon 2004) utvärderade Pfizers studier i ansökningsmaterialet 2004 med syftet att utvärdera missbrukspotentialen för Lyrica®. Enligt denna rapport hade ingen av deltagarna som upplevde eufori i dessa studier inför godkännandet av Lyrica® historik av beroende- eller missbruksproblematik. Medeltiden för uppkomst av eufori var 1 dag och effekten höll i sig under i medeltid 7 dagar

och avtog sedan trots fortsatt medicinering. I en av studierna på patienter med GAD (200 mg/dag, 400 mg/dag eller 450 mg/dag pregabalin) upplevde upp till 12 % (450 mg/dag pregabalin) av patienterna eufori som biverkning.

I en review av Schjerning 2016, identifierades 102 kliniska studier med pregabalin. I 14 av studierna rapporterades eufori som en biverkning i pregabalinbehandlade grupper med en frekvens på 1-10 % (en studie rapporterade 26 %, dock endast ett fåtal individer inkluderade). I de studier där placebo grupp inkluderades och där frekvens med eufori rapporterades (n=8) låg frekvensen i placebo grupperna på 0-1% samt i en studie på 2,6 %. Dessa studier innefattade kohorter med patienter med fibromyalgi, neuropati, postherpetisk neuralgi och generaliserat ångestsyndrom samt friska frivilliga. I många studier framgick dock inte om personer med missbruksproblematik var exkluderade eller inte. Författaren konstaterar utifrån studierna att euforieffekter verkar vara dosberoende och vara övergående. I tre ytterligare kliniska studier med pregabalin rapporterades "feeling good", "feeling dazed", "being drunk" eller "overdosing" (Schjerning 2016).

I Bosnon 2004, utvärdering av Pfizers studier i ansökningsmaterialet för Lyrica<sup>®</sup>, beskrivs en studie av missbrukspotential av pregabalin. I studien deltog personer med missbruk av alkohol/lugnande läkemedel (n=15). Studien visade att effekterna av pregabalin (450 mg eller 200 mg) motsvarade effekterna av diazepam (15 mg eller 30 mg) med avseende på hur försökspersonerna svarade angående "good drug effect", "high" och "liking". Bosnon 2004 återger även resultat från de klinisk farmakokinetiska studierna i ansökningsmaterialet, där 43 av 440 friska frivilliga (9,8 %) ska ha upplevt eufori som biverkning.

En viss risk för utsättningssymtom efter behandling med pregabalin har visats i kliniska studier (se sammanfattning WHO pre-Review report on Pregabalin, 2017). Följande text finns i produktresumén för Lyrica<sup>®</sup>: "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, ängslan, 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."

I en systematisk review av 59 studier rörande gabapentinoider (pregabalin och gabapentin) beskrivs en rad fallrapporter där personer med olika missbruksproblematik upplever effekter av pregabalin som "euphoria", "feeling high", "effects beeing similar to cannabis" (Evoy et al., 2017). Vidare beskriver författarna en studie (Grosshans et al., 2013) på 15 metadonpatienter som missbrukar pregabalin där samtliga hävdar att de tar pregabalin "to get high" och förnekar att det handlar om självmedicinering.

### Pre-kliniska studier

För att mäta belöningen av en substans i försöksdjur kan metoden conditioned place preference (CPP), även kallad betingad platspreferens, användas. Ett flertal sådana studier har gjorts med pregabalin i mus, men de har visat på motsägelsefulla resultat. Bland annat på grund av olika studieförhållanden, exempelvis varierar administrationsväg och infusionshastighet (Schjerning et al., 2016), även inom enskilda studier. Bosnon 2004, som tittat på Pfizers studier i ansökningsmaterialet för Lyrica®, bedömer att de prekliniska beteendestudierna inte är valida för att studera missbrukspotential på grund av brister i upplägget av studierna. Dock lyfts en studie i apa fram som visar på självadministrering av pregabalin (>10 injektioner/dag, 1-8 mg/kg/injektion) under den initiala veckan vid tillgång till substansen, varefter självadministreringen avtar.

Självadministrering av kokain och alkohol i studier i råttor har visat sig reduceras av pregabalin (0-30 mg/kg) (de Guglielmo et al., 2013, Stopponi et al., 2012).

### Anekdotiska rapporter

Pregabalin har diskuterats både ur medicinsk synvinkel och gällande ruseffekter på diskussionsfora såsom Flashback sedan årsskiftet 2005/2006. En del som diskuterar ruseffekter har det också förskrivet för framförallt ångestproblematik. Beskrivs av många som en drog som är skön att flumma på och som ger initiala ruseffekter, exempelvis nämns "euforisk", "lycklig och avdomnad", "svävar på moln", "glädjerus", "bästa berusningsmedlet" och "speedat rus". Många beskriver att ruseffekterna av pregabalin liknar de för bensodiazepiner och alkohol. Beskrivs av andra som "mdma light", en blandning av alkohol, amfetamin och opioider, "lite som ghb", och som motsvarande ett cannabisrus.

Pregabalin uppges ge mycket snabb toleransökning, 2-3 dagar, varefter ruseffekterna avtar, vilket leder till en snabb dosökning för att uppnå effekt. Användarrekommendationer ges angående att göra uppehåll, t.ex. intag varannan dag eller två dagar i veckan för att behålla ruseffekten.

Användare diskuterar "nybörjardos" för att uppnå ruseffekt på ca 300 mg-600 mg/dag. Vana intermittenta användare rekommenderas utgå från 600 mg och uppåt. Många tar dock pregabalin kontinuerligt och vanlig dos för rekreativ bruk är ca 1000 mg/dag och det finns beskrivet dygnsdoser upp till 3000 mg. Ofta kombineras självmedicinering av framförallt ångest med användning för rekreation.

Peroral administrering av kapslar eller pulver är vanligast och även viss nasal administrering. Enstaka rapporter om rektal och intravenös administrering förekommer.

Många beställer på nätet. Det förekommer även diskussioner angående vad man bör säga för att få pregabalin utskrivet av läkare.

Pregabalin uppges ge svår abstinens vid avslut/nedtrappning, framförallt för individer som intagit de högre doserna (över terapeutiska maxdosen på 600 mg). Många beskriver abstinensen som värre än för bensodiazepiner, och vissa användare som värre än för opioider som heroin. Vissa använder pregabalin för att lindra opioidabstinens. Kombination med alkohol,

bensodiazepiner och opioider (som oxikodon och tramadol) är vanligt förekommande.

Finns flera svenska nätsidor som säljer pregabalin. På Pregabalin.se säljs exempelvis 10 gram pulver för 299 kr, 50 stycken 150 mg kapslar för 319 kr och 100 stycken 300 mg kapslar för 999 kr. Beskrivs även som att det är lätt att få förskrivet på många ställen samt att det kan köpas på gatan. Verkar som om mycket på gatan är förskrivet och att patienter säljer "överskott". En 150 mg kapsel på gatan kostar ca 15 kr.

## 6. Dokumenterad förekomst

### a) Naturlig förekomst

Ingen känd.

### b) Medicinsk användning

Pregabalin ingår i det centralt godkända läkemedlet Lyrica®. Idag finns även ett tiotal generika på marknaden i Sverige. Godkända indikationer är epilepsi, neuropatisk smärta samt generaliserat ångestsyndrom. Läkemedel innehållande pregabalin finns idag i Sverige tillgängliga i form av kapslar 25-300 mg samt som oral lösning 20 mg/ml.

### c) Vetenskaplig användning

Endast den prekliniska och kliniska forskning på substansen som finns dokumenterad.

### d) Förekomst av missbruk

## *Rättsmedicinalverket*

I tabellen nedan redovisas totalt antal rättsmedicinska obduktionsärenden där pregabalin har påvisats, antal förgiftningsdödsfall där pregabalin påvisats, där pregabalin har bidragit till dödsfallet och där pregabalin ensamt orsakat dödsfallet. Tabellen är baserad på rättsläkarnas dödsorsakskodning.

Fall med pregabalin närvarande				
År	Totalt antal dödsfall där pregabalin har påvisats	Totalt antal förgiftningsdödsfall där pregabalin har påvisats	Antal förgiftningsdödsfall där pregabalin anges ha bidragit till dödsfallet i kombination med andra substanser	Antal förgiftningsdödsfall där pregabalin ensamt anges som orsak till dödsfallet
2011	103	70	23	4
2012	199	126	29	3
2013	229	154	40	3
2014	254	160	58	2
2015	239	158	68	3
2016	282	179	63	6
2017	255	172	67	4

## Tullverket

Tullverkets beslag av pregabalin			
År	Pulver (kg)	Kapslar (antal)	Positioner*
2007	-	-	-
2008	-	8	3
2009	-	46	1
2010	0,0265	13	4
2011	-	228	5
2012	1	25	3
2013	-	1436	5
2014	2,6	50	11
2015	27,5	833	66
2016	49,9	706	82
2017	181	21 729	66

\*Ett beslag kan ge upphov till flera positioner om det görs flera fynd i samma ärende. Därför ger antalet positioner en bättre bild av hur många gånger Tullverket har hittat substansen än antalet ärenden.

## Nationellt forensiskt centrum (NFC)

NFCs beslag av pregabalin				
År	Pulver (kg)	Kapslar (antal)	Antal beslagspunkter	Antal ärenden
2007	0,00048	172	18	16
2008	0,000148	1223	73	61
2009	0,000253	3305	111	100
2010	0,00249	3753	236	208
2011	0,00078	4875	293	244
2012	0,048	6290	334	297
2013	0,024	8892	433	369
2014	0,15	13531	566	466
2015	1,9	10043	664	562
2016	1,4	24364	899	728
2017	3,5	38911	1192	987

### 7. Exponeringssätt, doser

#### a) Exponeringssätt vid missbruk

Framförallt oralt, men även andra administrationssätt som rökning och injektion förekommer.

#### b) Missbruksdos

Evoy et al. 2017, refererar till en studie där medeldosen för rekreativ bruk var ca 1400 mg/dag.

Flashback: 300-3000 mg/dag (rekommenderad nybörjardos ca 300 mg/dag).

Uppgifter från flera vårdinstanser, bland annat beroendevård och sprututbytesverksamhet, att missbrukare av pregabalin ofta tar flera gånger terapeutiska maxdosen på 600 mg.

c) Terapeutisk dos  
150-600 mg/dag

#### 8. Kombinationsmissbruk

Kombination med framförallt alkohol, opioider samt bensodiazepiner vanligt.

#### 9. Tillgänglighet för missbruk

Beskrivs på internetfora som Flashback som lättillgängligt. Tillhandahålls vanligtvis genom beställning på nätet framförallt på svenska säljsajter, förskrivning av läkare eller att det köps på gatan.

#### 10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

##### a) Individuella risker

Utsättningssymtom med bland annat influensaliknande symtom, illamående, diarré, sömnsvårigheter, ångest, depression, smärta, yrsel och krampanfall, beskrivs i produktinformationen för Lyrica®. Via en mängd rekreativ användare på internetfora som bl.a. Flashback samt via uppgifter från beroendevården, beskrivs en svår abstinens/utsättningsproblematik vid längre tids användning som är svår att bryta, där förutom ovan nämnda symtom dödsångest, panik, kräkningar och svettningar förekommer. I produktinformationen för Lyrica® anges att data tyder på att incidens och svårighetsgrad av utsättningssymtom kan vara dosrelaterade.

Intag av pregabalin i högre doser kan leda till medvetlöshet och krampanfall (Janusinfo).

Enligt uppgifter från Rättsmedicinalverket (se avsnitt 6d) förekommer varje år några dödsfall orsakat av endast pregabalin och en större mängd dödsfall där pregabalin bidragit till dödsfall, tillsammans med andra substanser.

##### b) Folkhälso- och sociala risker

De växande omfattande beslagen i Sverige (se avsnitt 6d) visar på ett snabbt ökande missbruk i Sverige.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnet finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971. WHO utreder dock för närvarande behovet av en eventuell internationell narkotikaförklaring av pregabalin.

USA: pregabalin är upptagen i Schedule V i Controlled Substances Act

UK: förslag angående kontroll av pregabalin till regeringen på remiss, förväntat beslut inom kort. Förslaget är att pregabalin ska regleras enligt klass C i Misuse of Drug Act 1971, samt under Schedule 3 i Misuse of Drugs Regulation 2001.

Norge: byte av receptgrupp för pregabalin från C (receptbelagda läkemedel) till B (ämnen med vanebildande egenskaper). Beslut taget, väntar på implementering.

## 12. Övrig information

Förskrivningen av pregabalin i Sverige, inkluderat alla åldersgrupper 15-85+ år och båda könen, har legat stabilt de senaste åren (2012-2017), dock med en konstant minskning i de yngre åldersgrupperna (15-29 år) och en konstant ökning i de äldre åldersgrupperna (50-85+ år), då man tittar på definierad dygnsdos (DDD)/1000 invånare (Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel).

Läkemedelsverket har fått indikationer de senaste åren från olika vårdinstanser att pregabalin missbrukas och många uppger att de bedömer substansen som beroendeframkallande och/eller rusgivande. Källor är framför allt svar på enkäter från Läkemedelsverket till läkemedelskommittéer 2014 samt beroendecenter 2015 rörande pregabalin samt även möten i olika forum med vårdpersonal som akutvårdpersonal, personer inom beroendevård och sprututbytesprogram.

## 13. Rekommendation

Pregabalin rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekt.
- Enligt rapporter från Tullverket, Nationellt forensiskt centrum och Rättsmedicinalverket samt uppgifter från ett flertal vårdinstanser missbrukas pregabalin i mycket stor omfattning i Sverige.
- Ämnet är reglerat enligt narkotikalagstiftningen i USA, är i på remiss hos regeringen i UK för reglering enligt narkotikalagstiftningen och WHO har initierat en utredning för eventuell internationell narkotikaförklaring. I Norge har beslut tagits att flytta ämnet till receptklass B för vanebildande substanser.

## 14. Notifiera EU-kommissionen

Pregabalin finns lättillgängligt på svarta marknaden i Sverige, framförallt via internetförsäljning. Dessutom har en mängd ärenden rörande pregabalin rapporterats av Tullverket, Nationellt forensiskt centrum samt Rättsmedicinalverket och beslagsstatistiken rörande pregabalin visar på en fortsatt snabb ökning. Därför återopas snabbspåret enligt Europaparlamentets och Rådets direktiv (EU) 2015/1535.

## 15. Referenser

Bonnet U. and Scherbaum N. European Neuropsychopharmacology 27, 1185-1215, 2017.

Bonson 2004. Center for Drug Evaluation and Research. (2004).

Pharmacology Review. In: Lyrica (pregabalin) capsules. Application No.:21-446 (FDA drug approval package).

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021724s000\\_PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021724s000_PharmR.pdf)

ChemSpider.com <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4589156.html> (april 2018)

de Guglielmo G, Cippitelli A, Somaini L, Gerra G, Li H, Stopponi S, Ubaldi M, Kallupi M, Ciccocioppo R. [Pregabalin reduces cocaine self-](#)



[administration and relapse to cocaine seeking in the rat](#). *Addict Biol.* 2013 Jul;18(4):644-53. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00468.x.

Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V. Final rule. *Fed Regist.* 2005;70(144):43633-5.

Drug Enforcement Administration, mejlkorrespondens med Mark Stephen Via (Diversion Control Division), mars 2018.

Drugs, Licensing and Compliance Unit, Home Office, UK, mejlkorrespondens med Adam Spriggs, mars 2018.

Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs.* 2017; DOI 10.1007/s40265-017-0700-x.

Flashback, <https://www.flashback.org/> (april 2018)

Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12): 2021–5.

Janusinfo, Stockholms läns landsting, <http://www.janusinfo.se/Akut-internmedicin/Forgiftningar/Pregabalin/>

Lyrica EPAR, scientific discussion  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human\\_med\\_000894.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human_med_000894.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Polismyndigheten, mejlkorrespondens med Sofia Andersson (Nationellt Forensiskt Centrum), mars 2018.

Produktresumé (SPC) för Lyrica.

PubChem, NIH, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971> (april 2018)

Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegard A, Damkier P, Nielsen J. Abuse potential of pregabalin. A systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:9-25.

Socialstyrelsen, Statistikdatabas för läkemedel,  
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel> (april 2018)

Statens legemiddelsverk, Norge, mejlkorrespondens med Anne Vestrheim, mars 2018.

Stopponi S, Somaini L, Cippitelli A, de Guglielmo G, Kallupi M, Cannella N, Gerra G, Massi M, Ciccocioppo R. Pregabalin reduces alcohol drinking and relapse to alcohol seeking in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Mar;220(1):87-96. doi: 10.1007/s00213-011-2457-3.

Rättsmedicinalverket, mejlkorrespondens med Anna Jönsson (Rättskemiska laboratorieenheten), mars 2018.

Tullverket, mejlkorrespondens med Jenny Åberg (Tullverkets laboratorium), mars 2018.

WHO, pre-Review report on Pregabalin 2017,  
<http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/PreReviewPregabalin.pdf?ua=1>

Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;100(3):560–5.