

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pragiola 75 mg cietās kapsulas
Pragiola 150 mg cietās kapsulas
Pragiola 300 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 75 mg, 150 mg vai 300 mg pregabalīna (*pregabalinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Kapsula, cietā (kapsula)

75 mg cietās kapsulas: Kapsulas korpuss ir brūngani dzeltenā krāsā, kapsulas vāciņš ir brūngani dzeltenā krāsā. Uz kapsulas vāciņa ir uzdrukāts melnā krāsā P75. Kapsulas saturs ir balts vai gandrīz balts pulveris. Kapsulas garums: 13,8 – 14,8 mm.

150 mg cietās kapsulas: Kapsulas korpuss ir baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir dzeltenīgi brūnā krāsā. Uz kapsulas vāciņa ir uzdrukāts melnā krāsā P150. Kapsulas saturs ir balts vai gandrīz balts pulveris. Kapsulas garums: 17,2 – 18,3 mm.

300 mg cietās kapsulas: Kapsulas korpuss ir baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir tumši brūnā krāsā. Uz kapsulas vāciņa ir uzdrukāts baltā krāsā P300. Kapsulas saturs ir balts vai gandrīz balts pulveris. Kapsulas garums: 20,0 – 22,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas***Neiropātiskas sāpes*

Pragiola indicēts perifērās un centrālās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšanai pieaugušajiem.

Epilepsija

Pragiola indicēts kā papildterapijas līdzeklis pieaugušajiem ar refraktāriem parciāliem krampjiem ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

Ģeneralizēta trauksme

Pragiola ir indicēta ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai pieaugušajiem (GAD - *Generalised Anxiety Disorder*).

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Ieteicamā deva ir no 150 līdz 600 mg dienā, ko dala vai nu divām, vai trim lietošanas reizēm.

Neiropātiskas sāpes

Pregabalīna terapiju sāk ar 150 mg dienā, sadalot divās vai trīs lietošanas reizēs. Atkarībā no pacienta reakcijas un individuālās panesības pēc 3–7 dienām devu var palielināt līdz 300 mg dienā un, ja nepieciešams, vēl pēc 7 dienām devu var palielināt līdz maksimālai devai, proti, 600 mg dienā.

Epilepsija

Pregabalīna terapiju sāk ar 150 mg dienā, sadalot divās vai trīs lietošanas reizēs. Atkarībā no pacienta reakcijas un individuālās panesības pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas var parakstīt maksimālo devu 600 mg dienā.

Generalizēta trauksme

Dienas deva ir no 150 – 600 mg, to sadalot divās vai trīs lietošanas reizēs. Regulāri no jauna jāizvērtē ārstēšanas nepieciešamība. Ārstēšanu ar pregabalīnu var sākt ar 150 mg dienā. Ņemot vērā pacienta individuālo atbildes reakciju un panesamību, devu pēc 1 nedēļas var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas devu var palielināt līdz 450 mg dienā. Maksimālā deva 600 mg dienā var tikt sasniegta vēl pēc nedēļas.

Pregabalīna terapijas pārtraukšana

Pēc klīniskā pieņemtās prakses, pregabalīna lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, ne ātrāk kā nedēļas laikā samazinot zāļu devu, neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pregabalīns tiek eliminēts no asinsrites galvenokārt renālas ekskrēcijas ceļā nepārvērstā formā. Pregabalīna klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāsamazina devas kā norādīts 1. tabulā, vadoties pēc kreatinīna klīrensa (CL_{Cr}), kura aprēķinam izmantojama šāda formula:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{vecums (gads)}] \times \text{svars (kg)}}{\text{kreatin. serumā } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ siev.})$$

Pregabalīnu no plazmas efektīvi izvada hemodialīze (50% zāļu izvadās 4 stundu laikā). Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, pregabalīna dienas deva jāpielāgo atkarībā no nieru funkcijas. Bez šīs dienas devas ikreiz pēc 4 stundas gara hemodialīzes seansa dod papilddevu (skatīt 1. tabulā).

1. tabula. Pregabalīna devas izvēle pēc nieru funkcijas

Kreatinīna klīrenss (CL _{Cr}) (ml/min)	Pregabalīna kopējā dienas deva*		Devu režīms
	Sākuma deva (mg/dienā)	Maksimālā deva (mg/dienā)	
≥ 60	150	600	BID vai TID
≥30 - <60	75	300	BID vai TID
≥15 - <30	25 – 50	150	Vienu reizi dienā vai BID
<15	25	75	Vienu reizi dienā
Papilddeva pēc hemodialīzes (mg)			
	25	100	Viena atsevišķa deva ⁺

TID = dalīta trīs lietošanas reizēm

BID = dalīta divām lietošanas reizēm

* Kopējā dienas deva (mg/dienā) jādalā reizes devās, kā norādīts devu režīmā.

+ Papilddeva ir viena atsevišķa deva, ko lieto papildus dienas devai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pragiola drošums un efektivitāte bērniem jaunākiem par 12 gadiem un pusaudžiem (no 12 līdz 17 gadu

vecumam) nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem var būt nepieciešama pregabalīna devas pielāgošana, ja viņiem ir pavājināta nieru funkcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Pragiola var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.

Pragiola paredzēta tikai iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar cukura diabētu

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi tiem diabēta pacientiem, kuri pregabalīna terapijas laikā pieņemas svarā, var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas pielāgošana.

Paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir ziņojumi par hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot angioedēmas gadījumus. Ja parādās angioedēmas simptomi, piemēram, sejas, rīkles vai augšējo elpošanas ceļu pietūkums pregabalīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Smagas ādas blakusparādības

Retos gadījumos saistībā ar pregabalīna lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamajām blakusparādībām, to vidū Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kas var būt bīstami dzīvībai vai letāli. Zāļu izrakstīšanas laikā pacientiem jāpastāsta par pazīmēm un simptomiem un jāvēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, pregabalīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija (pēc vajadzības).

Reiboni, miegainība, samaņas zudums, apjukums un psihiskie traucējumi

Pregabalīna terapija mēdz radīt galvas reibšanu un miegainību, kas var izraisīt biežākus negadījumus (krišanas dēļ) gados vecākiem cilvēkiem. Pēcreģistrācijas pieredzē saņemti arī ziņojumi par samaņas zudumu, apjukumu un psihiskiem traucējumiem. Tāpēc pacientiem jābūt piesardzīgiem, veicot fiziskās aktivitātes, kamēr viņi atrodas potenciālā zāļu iedarbībā.

Ietekme uz redzi

Kontrolētos pētījumos par neskaidru redzi vairāk ziņoja pacienti, kuri saņēma pregabalīna terapiju nekā tie, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu šī parādība pārgāja turpinot terapiju. Klīniskos pētījumos, veicot oftalmoloģiskos testus, redzes asuma samazināšanās un redzes lauka izmaiņas biežums bija lielāks ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem nekā placebo ārstētiem pacientiem, bet fundoskopisko izmaiņu biežums bija lielāks placebo ārstētiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika saņemti ziņojumi par ar redzi saistītām blakusparādībām, ieskaitot redzes zudumu, neskaidru redzi vai citādas izmaiņas redzes asumā, no kurām daudzas bija pārejošas. Pregabalīna lietošanas pārtraukšanas rezultātā notiek šo redzes simptomu pazušana vai stāvokļa uzlabošanās.

Nieru mazspēja

Tika saņemti ziņojumi par nieru mazspēju un dažos gadījumos pregabalīna terapijas pārtraukšana parādīja šīs blakusparādības atgriezeniskumu.

Vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšana

Pagaidām nav pietiekami daudz datu par līdztekus lietoto pretepilepsijas līdzekļu atcelšanu nolūkā pāriet uz monoterapiju ar pregabalīnu, kad ar terapijai pievienoto pregabalīnu ir panākta krampju lēkmju kontrole.

Sastrēguma sirds mazspēja

Pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumos dažiem pacientiem, kuri saņēma pregabalīnu, novēroja sastrēguma sirds mazspēju. Šīs reakcijas galvenokārt tika novērotas gados vecākiem pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām pregabalīna lietošanas laikā neiropātiskās indikācijas gadījumā. Pregabalīns šiem pacientiem ir jālieto ar piesardzību. Pregabalīna lietošanas pārtraukšana var novērst šīs reakcijas.

Centrālās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšana, kas saistīta ar muguras smadzeņu bojājumu

Ārstējot centrālās neiropātijas sāpes, kas saistītas ar muguras smadzeņu bojājumu, pieaug blakusparādību biežums kopumā, palielinās ar centrālo nervu sistēmu saistītas blakusparādības un īpaši miegainība. Tas varētu būt saistīts ar papildus iedarbību, kas rodas vienlaicīgi lietojot zāles (piemēram, pretsāpju līdzekļus), kuras nepieciešamas šādos gadījumos. Augstākminētais jāņem vērā, izrakstot pregabalīnu šādiem pacientiem.

Elpošanas nomākums

Saņemti ziņojumi par smagu elpošanas nomākumu saistībā ar pregabalīna lietošanu. Pacientiem ar elpošanas sistēmas traucējumiem, elpošanas vai neiroloģiskām slimībām, nieru darbības traucējumiem, vienlaicīgu CNS nomācošu līdzekļu lietošanu un gados vecākiem cilvēkiem var būt paaugstināts risks rasties šai smagai nevēlamai blakusparādībai. Šiem pacientiem var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pašnāvības domas un pašnāvnieciska uzvedība

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Arī randomizētu placebo kontrolētu pētījumu meta analīze sniedz datus par nelielu paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms. Pēcreģistrācijas periodā tika novēroti domu par pašnāvību un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumi pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Epidemioloģiskajā pētījumā ar individuālas kontroles pētījuma dizainu (indivīdiem, salīdzinot ārstēšanas periodus ar periodiem bez ārstēšanas) pierādīts paaugstināts pašnāvnieciskas uzvedības rašanās un pašnāvības rezultātā iestājušās nāves risks pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu.

Pacientam (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka vērsties pie ārsta, ja pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi. Jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Ja rodas domas par pašnāvību vai pašnāvnieciska uzvedība, jāapsver pregabalīna terapijas pārtraukšana.

Kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas funkcijas pavājināšanās

Pēcreģistrācijas ziņojumos ir gadījumi, kas saistīti ar kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas funkcijas pavājināšanos (zarnu obstrukcija, paralītisks zarnu nosprostošanās, aizcietējums), lietojot vienlaicīgi pregabalīnu un zāles, kuras var izraisīt aizcietējumus, piemēram, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļus. Ja pregabalīns un opioīdi tiks lietoti kombinācijā, ir jāapsver profilaktiskie pasākumi aizcietējuma novēršanai (īpaši sievietēm un gados vecākiem pacientiem).

Vienlaicīga lietošana ar opioīdiem

Parakstot pregabalīnu vienlaicīgi ar opioīdiem, jāievēro piesardzība, jo pastāv CNS nomākuma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Gadījuma kontroles pētījumā ar opioīdu lietotājiem tika konstatēts, ka pacientiem, kuri lietoja pregabalīnu vienlaicīgi ar opioīdu, bija palielināts ar opioīdiem saistītu nāves gadījumu risks, salīdzinot ar viena paša opioīda lietošanu (pielāgotā izredžu attiecība [aOR]; 1,68 [95% TI; 1,19 līdz 2,36]). Šis palielinātais risks tika novērots, lietojot mazas pregabalīna devas (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% TI; 1,04 – 2,22]), un riskam bija tendence palielināties, lietojot lielas

pregabalīna devas (> 300 mg, aOR 2,51 [95% TI; 1,24 – 5,06]).

Zāļu nepareiza, ļaunprātīga lietošana vai atkarība

Pregabalīns var izraisīt atkarību no zālēm, kas var rasties terapeitisku devu lietošanas rezultātā. Ir saņemti ziņojumi par zāļu ļaunprātīgu un nepareizu lietošanu. Pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi vielu ļaunprātīga lietošana, var būt lielāks pregabalīna nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas un atkarības risks, un šādiem pacientiem pregabalīns jālieto piesardzīgi. Pirms pregabalīna parakstīšanas rūpīgi jāizvērtē pacienta nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības risks. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar pregabalīnu, ir jānovēro, vai nerodas pregabalīna nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības simptomi, piemēram, tolerances attīstība, devas palielināšana un nepamatota vēlme lietot zāles.

Atcelšanas simptomi

Ir novēroti atcelšanas simptomi pēc īstermiņa un ilgtermiņa terapijas pārtraukšanas ar pregabalīnu. Ir ziņots par šādiem simptomiem: bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, trauksme, caureja, gripas sindroms, nervozitāte, depresija, pašnāvības domas, sāpes, krampji, hiperhidroze un reibonis. Atcelšanas simptomu rašanās pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas var liecināt par atkarību no zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacients par to ir jāinformē terapijas sākumā. Ja pregabalīna lietošana jāpārtrauc, ieteicams to darīt pakāpeniski, vismaz vienas nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pregabalīna lietošanas laikā vai neilgi pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas var rasties krampji, tostarp epileptisks stāvoklis (*status epilepticus*) un lielās lēkmes (*grand mal*).

Saistībā ar ilgtermiņa pregabalīna terapijas pārtraukšanu, dati liecina, ka atcelšanas simptomu biežums un smagums var būt atkarīgs no devas.

Encefalopātija

Ir saņemti ziņojumi par encefalopātijas gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar blakusslimībām, kas var paātrināt encefalopātijas attīstīšanos.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pregabalīna lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī var izraisīt smagus iedzimtus defektus nedzimušajam bērnam. Pregabalīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nepārprotami neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā pregabalīns ar urīnu izvadās galvenokārt nepārveidotā formā, cilvēka organismā metabolizējas niecīgā daudzumā (metabolītu formā urīnā konstatē $< 2\%$ no devas), *in vitro* nekavē zāļu metabolismu un nesaistās ar plazmas proteīniem, tad sagaidāms, ka tas neietekmēs citu zāļu farmakokinētiku un tā darbību neietekmēs citas zāles.

Pētījumi *in vivo* un populācijas farmakokinētiskā analīze

Atbilstoši tam *in vivo* pētījumos netika konstatēta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp pregabalīnu un fenitoīnu, karbamazepīnu, valproiskābi, lamotrigīnu, gabapentīnu, lorazepāmu, oksikodonu vai etanolu. Populācijas farmakokinētiskā analīzē iegūtie dati liecina, ka perorāliem pret diabēta līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem, fenobarbitālam, tiagabīnam un topiramātam nav klīniski būtiskas ietekmes uz pregabalīna klīrensu.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi, noretisterons un/vai etinilestradiols

Pregabalīna lietošana līdztekus perorāliem kontraceptīviem noretisteronam un/vai etinilestradiolam neietekmē ne vienas, ne otras vielas farmakokinētiku stabilā stāvoklī.

Centrālo nervu sistēmu ietekmējošas zāles

Pregabalīns var pastiprināt etanola un lorazepāma iedarbības efektus. Pēcreģistrācijas pieredzē tika saņemti ziņojumi par elpošanas apstāšanos, komu un nāves gadījumiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lietojuši pregabalīnu un opioīdus, un/vai citas centrālās nervu sistēmas (CNS) darbību nomācošas zāles.

Pregabalīns pastiprina oksikodona izraisīto kognitīvās funkcijas un rupjās motorikas pavājināšanos.

Mijiedarbība un gados vecāki cilvēki

Atsevišķi farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumi ar gados vecākiem brīvprātīgiem nav veikti.

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir pierādīts, ka pregabalīns šķērso placentu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīns var šķērsot placentu arī cilvēkam.

Smagas iedzimtas malformācijas

Dati no Ziemeļvalstu novērošanas pētījuma par vairāk nekā 2700 grūtniecības gadījumiem, kuros pirmajā trimestrī tika lietots pregabalīns, liecināja par lielāku smagu iedzimtu malformāciju (*major congenital malformations*, MCM) izplatību pediatriiskajā populācijā (gan dzīvi, gan nedzīvi dzimušajiem), kura bija pakļauta pregabalīna iedarbībai, salīdzinot ar populāciju, kura nebija pakļauta tā iedarbībai (5,9% salīdzinājumā ar 4,1%).

MCM rašanās risks pediatriiskajā populācijā, kura pirmajā trimestrī bija pakļauta pregabalīna iedarbībai, bija nedaudz lielāks, salīdzinot ar populāciju, kura nebija pakļauta tā iedarbībai (pielāgotā izplatības attiecība un 95% ticamības intervāls: 1,14 (0,96–1,35)), un salīdzinot ar populāciju, kura bija pakļauta lamotrigīna iedarbībai (1,29 (1,01–1,65)) vai duloksetīna iedarbībai (1,39 (1,07–1,82)).

Analīzes par specifiskām malformācijām pierādīja lielāku nervu sistēmas, acu, lūpas un aukslēju šķeltnes, urīnceļu un dzimumorgānu malformāciju risku, taču šo malformāciju skaits bija neliels, un aplēses ir neprecīzas.

Pregabalīnu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība (ja ieguvums mātei pārliecinoši atsver potenciālo risku auglim).

Barošana ar krūti

Pregabalīns izdalās mātes pienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīna ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar pregabalīnu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par pregabalīna ietekmi uz sieviešu auglību.

Klīniskos pētījumos, kuros tika pētīta pregabalīna ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu, veseliem vīriešiem tika nozīmēts pregabalīns 600 mg dienā. Pēc 3 mēnešu lietošanas netika novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu.

Fertilitātes pētījumi žurku mātītēm uzrādīja negatīvu ietekmi uz reprodukciju. Fertilitātes pētījumi žurku tēviņiem uzrādīja negatīvu ietekmi uz reprodukciju un attīstību. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pragiola maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pragiola var izraisīt galvas reibšanu un miegainību, tādēļ tas var ierobežot spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekli, nestrādāt ar sarežģītiem mehānismiem un izvairīties no jebkādas riskantas darbības tikmēr, kamēr kļūst skaidrs, kā šīs zāles ietekmē spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pregabalīna klīniskās izpētes programma aptvēra vairāk nekā 8900 ar pregabalīnu ārstētus pacientus, no kuriem vairāk par 5600 piedalījās dublmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija galvas reibšana un miegainība. Blakusparādības parasti bija viegli vai mēreni izteiktas. Visos kontrolētos pētījumos kopā blakusparādību dēļ no pētījuma izstājās 12% pregabalīnu lietojušo pacientu un 5% placebo saņēmušo pacientu. Tam par iemeslu no blakusparādībām visbiežāk tika minēta galvas reibšana un miegainība.

Tabulā attēlots nevēlamo blakusparādību saraksts

Tabulā norādītas visas nevēlamās blakusparādības, kādas pregabalīna lietotājiem novērotas biežāk nekā placebo grupā un radušās vairāk nekā vienam pacientam; tās sakārtotas pēc klasēm un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Šeit minētās blakusparādības varētu arī būt saistītas ar pamatslimību un/vai līdzekus lietotām zālēm.

Ārstējot centrālās neiropatijas izraisītas sāpes, kas saistītas ar muguras smadzeņu bojājumu, pieaug blakusparādību biežums kopumā, palielinās ar centrālo nervu sistēmu saistītas blakusparādības un īpaši miegainība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ir ziņots par papildus blakusparādībām, kuras zemāk esošajā sarakstā ir iekļautas sadaļā un attēlotas slīprakstā.

2. tabula. Pregabalīna nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Nazofaringīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	<i>Hipersensitivitāte</i>
Reti	<i>Angioedēma, alerģiska reakcija</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Ēstgribas pastiprināšanās
Retāk	Anoreksija, hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Eiforisks garastāvoklis, apjukums, pastiprināta uzbudināmība, dezorientācija, bezmiegs, pavājināts libido
Retāk	Halucinācijas, panikas lēkme, nemiers, ažitācija, depresija, nomākts garastāvoklis, pacilāts garastāvoklis, <i>agresija</i> , garastāvokļa svārstības, depersonalizācija, grūtības atrast vārdus, patoloģiski sapņi, pastiprināts libido, anorgasmija, apātija
Reti	Nesavaldīšanās, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību
Nav zināms	<i>Atkarība no zālēm</i>

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvas reibšana, miegainība, galvassāpes
Bieži	Ataksija, koordinācijas traucējumi, tremors, dizartrijs, amnēzija, atmiņas traucējumi, nespēja koncentrēt uzmanību, parestēzija, hipoestēzija, sedācija, līdzsvara traucējumi, letarģija
Retāk	Ģibonis, stupors, mioklonuss, <i>samaņas zudums</i> , psihomatora hiperaktivitāte, diskinēzija, posturāls reibonis, intencijas trīce, nistagms, kognitīvi traucējumi, <i>psihiski traucējumi</i> , runas traucējumi, refleksu pavājināšanās, hiperestēzija, dedzināšanas sajūta, ageizija, <i>savārgums</i>
Reti	<i>Lēkmes</i> , parosmija, hipokinēzija, disgrāfija, parkinsonisms
Acu bojājumi	
Bieži	Neskaidra redze, diplopija
Retāk	Perifērās redzes zudums, redzes pasliktināšanās, acu pietūkums, redzes lauka defekts, samazināts redzes asums, sāpes acīs, astenopija, fotopsija, acu sausums, pastiprināta asarošana, acu kairinājums
Reti	<i>Redzes zudums</i> , <i>keratīts</i> , oscilopsija, attēla dziļuma uztveres maiņa, midriāze, šķielēšana, spilgtāka redze
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Hiperakūzija
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Tahikardija, pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, sinusa bradikardija, <i>sastrēguma sirds mazspēja</i>
Reti	<i>QT intervāla pagarināšanās</i> , sinusa tahikardija, sinusa aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Hipotensija, hipertensija, karstuma viļņi, piesarkums, aukstas ķermeņa perifērās daļas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Dispnoja, deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns, rinīts, krākšana, deguna gļotādas sausums
Reti	<i>Plaušu tūska</i> , spiedoša sajūta kaklā
Nav zināms	Elpošanas nomākums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Vemšana, <i>slikta dūša</i> , aizcietējums, <i>caureja</i> , flatulence, vēdera palielināšanās, mutes sausums
Retāk	Gastroezofageāla refluksa slimība, siekalu hipersekrecija, mutes hipoestēzija
Reti	Ascīts, pankreatīts, <i>uztūkusi mēle</i> , disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Reti	Dzelte
Ļoti reti	Aknu mazspēja, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Papulozi izsitumi, nātrene, hiperhidroze, <i>nieze</i>
Reti	Toksiska epidermas nekrolīze, <i>Sīvensa- Džonsona sindroms</i> , auksti sviedri
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Muskuļu krampji, artrālģija, muguras sāpes, sāpes locēkļos, cervikāla spazma
Retāk	Locītavu pietūkums, miaļģija, muskuļu raustīšanās, sāpes kakla daļā, muskuļu stīvums
Reti	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Urīna nesaturēšana, dizūrija
Reti	Nieru mazspēja, oligūrija, <i>urīna aizture</i>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības
Bieži	Erektīlā disfunkcija
Retāk	Seksuāla disfunkcija, aizkavēta ejakulācija, dismenoreja, krūts dziedzeru sāpīgums
Reti	Amenoreja, izdalījumi no krūtīm, krūts dziedzeru palielināšanās, <i>ginekomastija</i>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska, tūska, patoloģiska gaita, krišana, apreibuma sajūta, slikta pašsajūta, nespēks
Retāk	Vispārēja tūska, <i>sejas tūska</i> , spiediena sajūta krūtīs, sāpes, drudzis, slāpes, drebuļi, astēnija
Izmeklējumi	
Bieži	Ķermeņa masas pieaugums
Retāk	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, samazināts trombocītu skaits, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts kālija līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās
Reti	Samazināts leukocītu skaits

*Alanīnamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (ALAT), aspartātamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (ASAT).

Tika novēroti atcelšanas simptomi gan pēc ilgtermiņa, gan īstermiņa ārstēšanas ar pregabalīnu. Tika ziņots par sekojošiem simptomiem: bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, trauksme, caureja, gripas sindroms, lēkmes, nervozitāte, depresija, pašnāvības domas, sāpes, hiperhidroze un reibonis. Šie simptomi var liecināt par atkarību no zālēm. Pacients par to ir jāinformē pirms terapijas sākšanas. Sakarā ar ilgtermiņa ārstēšanas ar pregabalīnu pārtraukšanu, dati liecina par atcelšanas simptomu biežuma un smaguma saistību ar lietoto pregabalīna devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Piecos pediatriskajā populācijā veiktajos pētījumos pacientiem ar parciāliem krampjiem ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās (12 nedēļas ilgā efektivitātes un drošuma pētījumā pacientiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, n = 295; 14 dienu ilgā efektivitātes un drošuma pētījumā pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem, n = 175; pētījumā par farmakokinētiku un panesamību, n = 65; un divos vienu gadu ilgos atvērta tipa klīniskajos drošuma pētījumos, n = 54 un n = 431) novērotais pregabalīna drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots ar pieaugušiem epilepsijas pacientiem veiktajos pētījumos. 12 nedēļas ilgajā pregabalīna terapijas pētījumā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, drudzis, augšējo elpceļu infekcija, palielināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās un nazofaringīts. 14 dienu ilgajā pētījumā ar pregabalīna terapiju visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, augšējo elpceļu infekcija un drudzis (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā galvenās novērotās blakusparādības pregabalīna pārdozēšanas gadījumā bija miegainība, apjukums, uzbudinājums un nemiers.

Retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par komas stāvokli.

Ziņots arī par lēkmēm.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Pregabalīna pārdozēšanu ārstē parastā kārtā ar dzīvībai svarīgo funkciju uzturēšanu un, ja nepieciešams, hemodialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, ATĶ kods: N02BF02.

Aktīvā viela pregabalīns ir gamma aminosviestskābes analogs [(S)-3-(aminometil)-5-metilheksānskābe].

Darbības mehānisms

Pregabalīns centrālajā nervu sistēmā saistās pie elektriski kontrolēto kalcija kanālu receptoru papildstruktūras (α_2 - δ proteīna).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neiropātiskās sāpes

Zāļu efektivitāte pierādīta pētījumos ar diabētiskās neiropātijas, postherpētiskās neiralģijas pacientiem un pacientiem ar muguras smadzeņu bojājumu. Efektivitāte cita veida neiropātisko sāpju gadījumos nav pētīta.

Pregabalīns pētīts 10 kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros līdz 13 nedēļām lietots pregabalīns divas reizes dienā (BID) vai līdz 8 nedēļām – trīs reizes dienā (TID). Visumā BID un TID dozēšanas režīmu drošums un efektivitātes profili bija vienādi.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar perifērās un centrālās neiropātijas izraisītām sāpēm, kas ilga līdz 12 nedēļām, sāpes samazinājās jau 1. nedēļā un visu ārstēšanas laiku bija mazākas nekā placebo saņēmušiem pacientiem.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar perifērās neiropātijas izraisītām sāpēm, 35% ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem un 18% pacientu, kuri saņēma placebo, 50% sāpes samazinājās. No tiem 33% gadījumu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu un 18% pacientu, kuri saņēma placebo, netika novērota miegainība. Pacientiem, kuriem novēroja miegainību, 48% gadījumu bija tie, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu un 16% ar placebo.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar centrālās neiropātijas izraisītām sāpēm 22% pacientu, kuri saņēma pregabalīnu un 7%, kuri saņēma placebo, 50% sāpes samazinājās.

Epilepsija

Papildterapija

Pregabalīns pētīts no 3 līdz 12 nedēļām ilgušos kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros pregabalīns lietots vai nu BID, vai TID. Visumā BID un TID dozēšanas režīmu drošums un efektivitātes profili bija vienādi.

Ārstēšanās 1. nedēļā samazinājās lēkmju skaits.

Pediatriskā populācija

Pregabalīna lietošanas efektivitāte un drošums epilepsijas papildterapijā pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem nav noteikts. Farmakokinētikas un panesamības pētījumā, kurā tika iekļauti 3 mēnešus līdz 16 gadus veci pacienti (n = 65) ar daļēji krampju lēkmēm, novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem. 12 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 4 līdz 16 gadus veci 295 pediatrie pacienti, un 14 dienu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 175 pediatrie pacienti vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem, kas tika veikti, lai novērtētu pregabalīna efektivitāti un drošumu daļēji krampju lēkmju papildterapijā, un divos vienu gadu ilgos atvērta tipa klīniskajos drošuma pētījumos iegūtie rezultāti

par 3 mēnešus līdz 16 gadus veciem epilepsijas pacientiem (attiecīgi $n = 54$ un $n = 431$) liecina, ka tādas blakusparādības kā drudzis un augšējo elpceļu infekcijas šiem pacientiem tika novērotas biežāk nekā pētījumos ar pieaugušajiem epilepsijas pacientiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

12 nedēļas ilgajā placebo kontrolētā pētījumā pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 4 līdz 16 gadiem) tika nozīmēts pregabalīns devā 2,5 mg/kg/dienā (maksimāli 150 mg/dienā), pregabalīns devā 10 mg/kg/dienā (maksimāli 600 mg/dienā) vai placebo. Procentuālais pacientu skaits, kuriem parciālo krampju lēkmju biežuma samazinājums bija par vismaz 50%, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 40,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu 10 mg/kg/dienā ($p = 0,0068$ pret placebo), 29,1% pacientu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu 2,5 mg/kg/dienā ($p = 0,2600$ pret placebo) un 22,6% no tiem, kuri saņēma placebo.

14 dienu ilgā placebo kontrolētā pētījumā pediatrikie pacienti (vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem) tika nozīmēti pregabalīna 7 mg/kg/dienā, pregabalīna 14 mg/kg/dienā vai placebo saņemšanai. Mediānais 24 stundu krampju lēkmju biežums sākotnējā stāvoklī un beigu vizītē bija 4,7 un 3,8 tiem, kas saņēma pregabalīnu 7 mg/kg/dienā, 5,4 un 1,4 tiem, kas saņēma pregabalīnu 14 mg/kg/dienā, un attiecīgi 2,9 un 2,3 tiem, kas saņēma placebo. Pregabalīns 14 mg/kg/dienā statistiski nozīmīgi samazināja logaritmiski pārveidoto parciālo krampju lēkmju biežumu, salīdzinot ar placebo ($p=0,0223$); pregabalīns 7 mg/kg/dienā neuzrādīja uzlabojumu, salīdzinot ar placebo.

12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem, kam bija primāras ģeneralizētas toniski-kloniskas (PĢTK) krampju lēkmes, 219 pacientiem (vecumā no 5 līdz 65 gadiem, no kuriem 66 bija vecumā no 5 līdz 16 gadiem) tika nozīmēts pregabalīns 5 mg/kg/dienā (maksimāli 300 mg/dienā), 10 mg/kg/dienā (maksimāli 600 mg/dienā) vai placebo kā papildu terapija. Pacientu proporcija ar vismaz 50% PĢTK krampju lēkmju biežuma samazinājumu bija 41,3%, 38,9% un 41,7%, lietojot attiecīgi pregabalīnu 5 mg/kg/dienā, pregabalīnu 10 mg/kg/dienā un placebo grupā.

Monoterapija (pacientiem ar pirmreizēju diagnozi)

Pregabalīns pētīts vienā 56 nedēļu ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā pregabalīns tika lietots BID. Balstoties uz pētījuma mērķa rezultātu (6 mēnešu ilgu no lēkmēm brīvu periodu), pregabalīns nesasniedza lamotrigīnam līdzvērtīgu rezultātu. Pregabalīns un lamotrigīns bija vienādi droši un labi panesami.

Ģeneralizēta trauksme

Pregabalīnu pētīja 6 kontrolētos, 4-6 nedēļu ilgos pētījumos, 8 nedēļu pētījumos vecākiem cilvēkiem un ilgtermiņa recidīva novēršanas pētījumā 6 mēnešu ilgā ar dubultmaskēto recidīva prevencijas fāzi. 1. nedēļā novēroja ģeneralizētas trauksmes simptomu mazināšanos, kas noteikta pēc Hamiltona trauksmes ranga skalas (*Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*).

Kontrolētos klīniskos pētījumos (4-8 nedēļu) 52% ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem un 38% pacientu, kuri saņēma placebo, novēroja vismaz 50% uzlabošanos no HAM-A skalas kopējiem rādītājiem no pētījuma sākuma līdz beigām.

Kontrolētos pētījumos par neskaidru redzi vairāk ziņoja pacienti, kuri saņēma pregabalīna terapiju nekā tie, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu šī parādība pārgāja, turpinot terapiju. Kontrolētos klīniskos pētījumos oftalmoloģiskie testi (ieskaitot redzes asuma noteikšanas testu, redzes lauka noteikšanas testu, fundoskopisko izmeklēšanu) tika veikti vairāk nekā 3600 pacientiem. No tiem redzes asums samazinājās 6,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu un 4,8% placebo ārstētiem pacientiem. Redzes lauka izmaiņas tika noteiktas 12,4% ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem un 11,7% placebo ārstētiem pacientiem. Fundoskopiskas izmaiņas tika novērotas 1,7% ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem un 2,1% placebo ārstētiem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pregabalīna farmakokinētika stabilā stāvoklī veseliem brīvprātīgiem un epilepsijas pacientiem, kuri lieto pretepilepsijas līdzekļus, un pacientiem ar hroniskām sāpēm neatšķiras.

Uzsūkšanās

Pregabalīns, lietots tukšā dūšā, ātri uzsūcas un 1 stundas laikā sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā neatkarīgi no tā, vai lietota viena, atsevišķa deva, vai tiek lietotas vairākas devas. Perorāli lietota pregabalīna biopieejamība ir $\geq 90\%$ neatkarīgi no devas. Lietojot atkārtotas devas, stabils koncentrāciju līmenis tiek sasniegts 24–48 stundu laikā. Ja pregabalīnu lieto ēšanas laikā, palēninās tā uzsūkšanās: $C_{\max}$ samazinās par apmēram 25–30%, bet $t_{\max}$ pieaug par apmēram 2,5 stundām. Neskatoties uz to, daudzums, kādā pregabalīns uzsūcas, klīniski būtiski nemainās.

Izkliede

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka pelēm, žurkām un pērtiķiem pregabalīns šķērso hematoencefālisko barjeru. Eksperimentos ar žurkām novērots, ka pregabalīns iet cauri placentai un nonāk žurku mātišu pienā. Cilvēkam pēc pregabalīna iekšķīgas lietošanas tā izklijes tilpums ir 0,56 l/kg. Pregabalīns nesaistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Cilvēka organismā metabolizējas niecīgs daudzums pregabalīna. Lietojot iezīmētu pregabalīnu, ap 98% ievadītās radioaktivitātes konstatējama urīnā nepārveidota pregabalīna formā. N-metilētā pregabalīna derivāta, galvenā urīnā atrodamā pregabalīna metabolīta daudzums atbilst 0,9% lietotās devas. Preklīniskajos pētījumos nav atrasti norādījumi, ka pregabalīna S-enantiomers racemizētos R-enantiomērā.

Eliminācija

Pregabalīns tiek eliminēts no asinīm galvenokārt caur nierēm nepārveidotā formā. Pregabalīna eliminācijas pusperiods vidēji ir 6,3 stundas. Pregabalīna klīrenss no plazmas un renālais klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam (skatīt 5.2. apakšpunktu, sadaļu “Nieru darbības traucējumi”). Pacienti, kuriem ir pavājinātas nieru funkcijas vai kuri ārstējas ar hemodialīzi, nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

Linearitāte/nelinearitāte

Ieteicamo dienas devu robežās pregabalīna farmakokinētika ir lineāra. Pregabalīna farmakokinētikas individuālās atšķirības starp pacientiem ir mazas (<20%). Pēc vienas, atsevišķas devas farmakokinētikas var paredzēt vairāku devu farmakokinētiku, tādēļ nav vajadzības sekot pregabalīna koncentrācijai plazmā.

Dzimums

Klīniskos pētījumos iegūtie dati liecina, ka pregabalīna koncentrācija plazmā praktiski nav atkarīga no pacienta dzimuma.

Nieru darbības traucējumi

Pregabalīna klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam, turklāt pregabalīnu var labi izvadīt no plazmas ar hemodialīzes palīdzību (pēc 4 stundu ilgas hemodialīzes pregabalīna koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%). Tā kā izvadīšanās caur nierēm ir galvenais zāļu eliminācijas ceļš, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāpielāgo devas un pēc hemodialīzes seansa jādod papildu deva (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

Aknu darbības traucējumi

Pregabalīna farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju īpaši nav pētīta. Tā kā metabolizējas niecīgs pregabalīna daudzums un lielākā daļa zāļu izdalās nepārveidotā formā ar urīnu, nav gaidāms, ka aknu funkcijas traucējumi varētu būtiski ietekmēt pregabalīna līmeni plazmā.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas un panesamības pētījumā bērniem ar epilepsiju (vecuma grupas: 1–23 mēneši, 2–6 gadi, 7–11 gadi un 12–16 gadi) tika izvērtēta pregabalīna farmakokinētika, lietojot 2,5; 5; 10 un 15 mg/kg dienas devas.

Visu vecumu bērniem pēc perorālas pregabalīna lietošanas tukšā dūšā laiks, līdz sasniegta aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā, kopumā bija līdzīgs: 0,5–2 stundas pēc devas saņemšanas.

Palielinot devu, visās vecuma grupās pregabalīna $C_{\max}$ un AUC vērtības palielinājās lineāri. Bērniem ar ķermeņa masu < 30 kg AUC bija par 30% mazāks, jo šiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 30 kg, pēc lielākas ķermeņa masas koriģētais aktīvās vielas klīrenss ir par 43% ātrāks.

Pregabalīna terminālais eliminācijas pusperiods bērniem līdz sešu gadu vecumam ir aptuveni 3–4 stundas, savukārt septiņus gadus veciem un vecākiem bērniem tas ir 4–6 stundas.

Populācijas farmakokinētikas analīzes laikā konstatēja, ka kreatinīna klīrenss ir nozīmīgs perorāli lietota pregabalīna klīrensu raksturojošs neatkarīgais mainīgais lielums un ka ķermeņa masa ir nozīmīgs perorāli lietota pregabalīna šķietamo izkliedes tilpumu raksturojošs neatkarīgais mainīgais lielums, turklāt šī sakarība ir līdzīga gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Pregabalīna farmakokinētika pacientiem, kuri jaunāki par trīs mēnešiem, nav pētīta (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pregabalīna klīrensam ir tendence ar vecumu samazināties. Perorāli lietotā pregabalīna klīrensa samazināšanās notiek atbilstoši kreatinīna klīrensa kritumam, pieaugot gadu skaitam. Pregabalīna devu var nākties pielāgot pacientiem, kuriem vecuma dēļ ir pavājinājusies nieru funkcija (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

Mātes, kuras baro ar krūti

Tika novērtēta 150 mg pregabalīna farmakokinētika: šādu devu ik pēc 12 stundām (dienas deva 300 mg) saņēma 10 mātes, kuras baroja ar krūti un kurām kopš dzemdībām bija pagājušas vismaz 12 nedēļas. Barošana ar krūti pregabalīna farmakokinētiku ietekmēja nebūtiski vai neietekmēja nemaz. Pregabalīns izdalījās mātes pienā vidējā stabilā koncentrācijā, kas bija apmēram 76% no koncentrācijas mātes plazmā. Ja sieviete saņem 300 mg/dienā vai 600 mg/dienā (maksimālo devu), paredzamā deva, ko saņem zīdāinis ar mātes pienu (pieņemot, ka piena patēriņš ir 150 ml/kg/dienā), attiecīgi ir 0,31 mg/kg/dienā vai 0,62 mg/kg/dienā. Šīs paredzamās devas mg/kg izteiksmē ir apmēram 7% no kopējās dienas devas mātei.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un pētiķiem novērotas CNS reakcijas, tostarp hipoaktivitāte, hiperaktivitāte un ataksija. Tīklenes atrofijas biežuma pieaugums, galvenokārt vecām albīnām žurkām, novērots pēc ilgstošas pregabalīna ekspozīcijas, kura ≥ 5 reizes pārsniedza ekspozīciju cilvēkam, lietojot maksimālo ieteikto devu.

Pregabalīns pelēm, žurkām un trušiem nebija teratogēns. Toksiskus efektus žurku un trušu augļiem konstatēja tikai tad, ja dzīvniekiem ievadītās devas būtiski pārsniedza atbilstošās cilvēkiem lietotās devas. Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām pregabalīns izraisīja attīstības traucējumus tad, ja ekspozīcija >2 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo ekspozīciju cilvēkam.

Nevēlama iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti tika novērota ekspozīcijā, kas pietiekami pārsniedza ekspozīciju pie terapeitiskām devām. Negatīva iedarbība uz vīrišķajiem dzimumorgāniem un spermas rādītājiem bija atgriezeniska pie ekspozīcijas, kas pietiekami pārsniedza ekspozīciju pie terapeitiskām devām vai gadījumos, kas bija saistīti ar pēkšņiem deģeneratīviem procesiem žurku tēviņu dzimumorgānos. Tādēļ šī iedarbība tika uzskatīta par klīniski nenoīmīgu vai nelielu.

Pēc *in vitro* un *in vivo* veiktu testu sērijas datiem, pregabalīns nav genotoksisks.

Pregabalīna iespējamā kancerogenitāte pārbaudīta divus gadus ilgušos pētījumos ar žurkām un pelēm. Žurkām pie ekspozīcijas, kas līdz 24 reizēm pārsniedza vidējo ekspozīciju cilvēkam, lietojot maksimālo klīnisko devu 600 mg/dienā, audzēju veidošanās netika novērota. Pelēm pie ekspozīcijas, kas atbilda cilvēka vidējai ekspozīcijai, audzēju skaita pieaugums netika konstatēts, taču pie lielākām ekspozīcijām palielinājās hemangiosarkomas gadījumu skaits. Pregabalīna inducēto audzēju veidošanās mehānisms pelēm nav saistīts ar zāļu genotoksisku iedarbību, tā pamatā ir pārmaiņas trombocītos un endoteliālo šūnu proliferācija. Pēc īslaicīgu novērojumu datiem, kā arī samērā ierobežotas informācijas, kas iegūta ilglaicīgos klīniskos novērojumos, ne žurkām, ne cilvēkiem šādas trombocītu pārmaiņas nav konstatējamas. Nav iegūti dati, kas norādītu uz risku cilvēkam.

Toksicitātes veidi jaunām žurkām kvalitatīvi neatšķīrās no toksicitātes, kāda novērota pieaugušām žurkām, taču jaunās žurkas ir jutīgākas. Pie terapeitiskām ekspozīcijām novērotas tādas CNS klīniskās reakcijas kā hiperaktivitāte un zobu griešana, kā arī zināma ietekme uz augšanu (pārejoša atpalikšana ķermeņa svara pieaugumā). Ietekme uz riesta ciklu novērota pie ekspozīcijas, kas 5 reizes pārsniedza terapeitisku devu radīto ekspozīciju cilvēkam. Samazināta akustiskā izbīļa reakcija novērota jaunām, augošām žurkām, 1-2 nedēļas pēc pakļaušanas ekspozīcijai, kas pārsniedza terapeitisku iedarbību cilvēkam >2 reizes. Deviņas nedēļas pēc iedarbības, šis efekts turpmāk netika novērots

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Prežēlatinēta kukurūzas ciete
Talks (E553b)

Kapsulas apvalks:

75 mg cietās kapsulas
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnā apdrukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520))

150 mg cietās kapsulas
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnā apdrukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520))

300 mg cietās kapsulas
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Baltā apdrukas tinte (šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds (E525), titāna dioksīds (E171))

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pragiola 300 mg cietās kapsulas:

Blisteris (PVH/PVDH//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 vai 100 cietās kapsulas kastītē.

Pragiola 75 mg, 150 mg cietās kapsulas:

Blisteris (PVH/PVDH//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 cietās kapsulas kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

75 mg: 15-0077

150 mg: 15-0079

300 mg: 15-0082

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 7. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 13. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.