

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**Siranalen 75 mg cietās kapsulas**  
**Siranalen 150 mg cietās kapsulas**

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra 75 mg cietā kapsula satur 8,25 mg laktozes monohidrāta.

Katra 150 mg cietā kapsula satur 16,50 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Siranalen 75 mg cietās kapsulas: „4” izmēra zilas-baltas cietās želatīna kapsulas (aptuvenais garums 14,3 mm), kas pildītas ar pelēkbaltu pulveri.

Siranalen 150 mg cietās kapsulas: „2” izmēra baltas-baltas cietās želatīna kapsulas (aptuvenais garums 18,0 mm), kas pildītas ar pelēkbaltu pulveri.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Neiropātiskas sāpes

Siranalen indicēts perifērās un centrālās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšanai pieaugušajiem.

Epilepsija

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

Ģeneralizēta trauksme

Siranalen ir indicēts ģeneralizētas trauksmes (ĢT) ārstēšanai pieaugušajiem.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir robežās no 150 līdz 600 mg dienā, ko lieto divās vai trīs dalītās devās.

Neiropātiskas sāpes

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

Epilepsija

Ārstēšanu ar pregabalīnu var uzsākt, lietojot 150 mg dienā divās vai trīs dalītās devās. Atkarībā no katra pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesības pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas var nozīmēt maksimālo devu - 600 mg dienā.

#### *Generalizēta trauksme*

Dienas deva ir robežās no 150 līdz 600 mg dienā, ko lieto divās vai trīs dalītās devās. Regulāri jāpārvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu.

Ārstēšanu ar pregabalīnu var uzsākt ar devu - 150 mg dienā. Atkarībā no katra pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesības pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas devu var palielināt līdz 450 mg dienā. Vēl pēc nedēļas var nozīmēt maksimālo devu - 600 mg dienā.

#### *Pregabalīna terapijas pārtraukšana*

Atbilstoši pašreizējai klīniskajai praksei, ja nepieciešams pārtraukt pregabalīna lietošanu, to ieteicams veikt pakāpeniski – vismaz 1 nedēļas laika posmā, neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Pregabalīns tiek izvadīts no sistēmiskās asinsrites galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm. Tā kā pregabalīna klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (CLcr) kā norādīts 1. tabulā, izmantojot šādu aprēķina formulu:

$$CLcr \text{ (ml/min.)} = \left[ \frac{1,23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa (kg)}}{\text{Kreatinīna līmenis serumā (μmol/l)}} \right] \text{ (x 0,85 sievietēm)}$$

Pregabalīnu no plazmas efektīvi var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (50 % zāļu tiek izvadīti 4 stundu laikā). Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, pregabalīna dienas deva jāpielāgo atkarībā no nieru darbības.

Papildus šai dienas devai, pēc katra 4 stundas ilga hemodialīzes seansa tūlīt jālieto papildus deva (skatīt 1. tabulā).

1.tabula: Pregabalīna devas pielāgošana atbilstoši nieru darbībai

| <b><i>Kreatinīna klīrenss (CLcr)<br/>(ml/min.)</i></b>   | <b><i>Kopējā pregabalīna dienas deva*</i></b> |                                             | <b><i>Devu režīms</i></b>                  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                          | <b><i>Sākuma deva<br/>(mg/dienā)</i></b>      | <b><i>Maksimālā deva<br/>(mg/dienā)</i></b> |                                            |
| ≥ 60                                                     | 150                                           | 600                                         | Divās dalītās devās vai trīs dalītās devās |
| ≥30 - <60                                                | 75                                            | 300                                         | Divās dalītās devās vai trīs dalītās devās |
| ≥15 - <30                                                | 25 – 50**                                     | 150                                         | Vienu reizi dienā vai divās dalītās devās  |
| <15                                                      | 25**                                          | 75                                          | Vienu reizi dienā                          |
| <b><i>Papildus deva pēc hemodialīzes seansa (mg)</i></b> |                                               |                                             |                                            |
|                                                          | 25**                                          | 100                                         | Viena atsevišķa deva <sup>+</sup>          |

\* Kopējā dienas deva (mg/dienā) jādala reizes devās, kā norādīts devu režīmā, lai iegūtu mg/devā.

\*\* Šīs devas nav iespējams iegūt ar pieejamiem Siranalen stipriem. Ir pieejamas citas zāles, kuru stiprums ir mazāks par 75 mg.

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

#### Aknu darbības traucējumiem

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

#### Pediātriskā populācija

Pregabalīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) nav noteikta. Pašlaik pieejamā informācija ir aprakstīta 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

#### Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem var būt nepieciešama pregabalīna devas pielāgošana, ja viņiem ir nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Siranalen var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Siranalen paredzēts 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**

#### Diabēta pacienti

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi dažiem diabēta pacientiem, kuriem pregabalīna terapijas laikā palielinās ķermeņa masa, var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas pielāgošana.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā angioedēmas gadījumiem. Gadījumā, ja rodas angioedēmas simptomi, piemēram, sejas, rīkles vai augšējo elpošanas ceļu pietūkums, pregabalīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

#### Smagas ādas nevēlamās 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 rūpīgi 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).

#### Reibonis, miegainība, samaņas zudums, apjukums un psihiskie traucējumi

Pregabalīna lietošana ir saistīta ar reiboni un miegainību, kas var izraisīt biežākas nejaušas traumas (krišanas dēļ) gados vecākiem cilvēkiem. Pēcreģistrācijas pieredzē saņemti arī ziņojumi par samaņas zudumu, apjukumu un psihiskiem traucējumiem. Tāpēc pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, līdz viņi zina šo zāļu iespējamās reakcijas.

#### Ietekme uz redzi

Kontrolētos pētījumos par neskaidru redzi biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja pregabalīnu, nekā tie, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu šī parādība bija pārejoša, turpinot terapiju. Klīniskajos pētījumos, kuros tika veikti oftalmoloģiskie testi, redzes asuma pasliktināšanās un redzes lauka izmaiņu sastopamības biežums bija lielāks pacientiem, kuri lietoja pregabalīnu, nekā tiem, kuri saņēma placebo, bet fundoskopisko izmaiņu sastopamības biežums bija lielāks pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arī pēcreģistrācijas pieredzes laikā tika saņemti ziņojumi par ar redzi saistītām blakusparādībām, tajā skaitā redzes zudumu, neskaidru redzi vai citādas izmaiņas redzes asumā, no kurām daudzas bija pārejošas.

Pregabalīna lietošanas pārtraukšanas rezultātā notiek šo redzes simptomu izzušana vai stāvokļa uzlabošanās.

#### Nieru mazspēja

Tika saņemti ziņojumi par nieru mazspēju un dažos gadījumos pregabalīna terapijas pārtraukšana

uzrādīja šīs blakusparādības atgriezeniskumu.

#### Vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšana

Nav pietiekamu datu par vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanu nolūkā pāriet uz monoterapiju ar pregabalīnu, kad ar terapijai pievienoto pregabalīnu ir panākta krampju lēkmju kontrole.

#### Sastrēguma sirds mazspēja

Pēcreģistrācijas pieredzes laika ziņojumos dažiem pacientiem, kuri lietoja pregabalīnu, novēroja sastrēguma sirds mazspēju. Šīs reakcijas galvenokārt tika novērotas gados vecākiem pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām pregabalīna lietošanas laikā neiropatisku indikāciju gadījumā. Pregabalīns šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi. Pregabalīna lietošanas pārtraukšana var novērst šīs reakcijas.

#### Centrālās neiropatijas izraisītu sāpju, kas saistītas ar muguras smadzeņu bojājumu, ārstēšana

Ārstējot centrālās neiropatijas izraisītas sāpes, kas saistītas ar muguras smadzeņu bojājumu, kopumā palielinājās blakusparādību sastopamības biežums, palielinājās ar centrālo nervu sistēmu saistītas blakusparādības un īpaši miegainība. Tas varētu būt saistīts ar papildus iedarbību, kas rodas vienlaicīgi lietojot zāles (piemēram, pretspazmu līdzekļus), kuras nepieciešamas šādos gadījumos. Tas jāņem vērā, nozīmējot 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 šīs smagās nevēlamās blakusparādības rašanās risks. Šiem pacientiem var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Domas par pašnāvību un pašnāvnieciska uzvedība

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu meta analīze arī liecina par nedaudz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šī riska rašanās mehānisms nav zināms. Pēcreģistrācijas periodā tika novēroti pašnāvniecisku domu un 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) novērots paaugstināts pašnāvnieciskas uzvedības rašanās un pašnāvības rezultātā iestājušās nāves risks pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu.

Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja pacientam rodas pašnāvniecisku domu vai uzvedības pazīmes. Jānovēro, vai pacientam nerodas pašnāvniecisku domu un uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Ja rodas pašnāvnieciskas domas vai uzvedība, jāapsver pregabalīna terapijas pārtraukšana.

#### Kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas darbības traucējumi

Pēcreģistrācijas ziņojumos ir saņemti ziņojumi saistībā ar kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas darbības traucējumiem (piemēram, zarnu nosprostošanās, paralītisks ileuss, aizcietējums), lietojot pregabalīnu vienlaicīgi ar zālēm, kuras var izraisīt aizcietējumus, piemēram, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem. Ja pregabalīns un opioīdi tiks lietoti kombinācijā, ir jāapsver profilaktiskie pasākumi aizcietējuma novēršanai (it īpaši sievietēm un gados vecākiem cilvēkiem).

#### Vienlaicīga lietošana ar opioīdiem

Nozīmējot 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 [*adjusted odds ratio* - aOR], 1,68 [95 % TI; 1,19 - 2,36]). Šis palielinātais risks tika novērots, lietojot mazas pregabalīna devas ( $\leq 300$  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 nepareizu un ļaunprātīgu lietošanu. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir zāļu ļaunprātīga lietošana, un jānovēro šo pacientu simptomi, kas var liecināt par pregabalīna nepareizu, ļaunprātīgu lietošanu vai atkarību (ir saņemti ziņojumi par tolerances attīstību, devas palielināšanu un nepamatotu vēlmi lietot zāles).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi vielu ļaunprātīga lietošana, var būt lielāks nepareizas pregabalīna lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas un atkarības risks, un šādiem pacientiem pregabalīns jālieto piesardzīgi. Pirms pregabalīna nozīmēšanas 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 izveidošanās, 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, 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 un īsi pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas var rasties krampji, tajā skaitā epileptisks stāvoklis (*status epilepticus*) un lielās lēkmes (*grand mal*).

Attiecībā uz ilgstošas pregabalīna terapijas pārtraukšanu, dati liecina par atcelšanas simptomu sastopamības biežuma un smaguma pakāpes saistību ar lietoto devu.

Encefalopātija

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

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pregabalīna lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī var izraisīt smagus iedzimtus bojājumus vēl 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).

Laktozes nepanesība

Siranalē satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Siranalē satur nātriju. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tā kā pregabalīns galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā formā, cilvēka organismā tas tiek metabolizēts niecīgā daudzumā (metabolītu formā urīnā konstatē < 2 % no lietotās devas), *in vitro* nenomāc zāļu metabolismu un nesaistās ar plazmas olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka tas izraisīs vai būs pamātā farmakokinētiskai mijiedarbībai.

*In vivo* pētījumi un populācijas farmakokinētiskā analīze

Atbilstoši tam, *in vivo* pētījumos netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp pregabalīnu un fenitoīnu, karbamazepīnu, valproiskābi, lamotrigīnu, gabapentīnu, lorazepāmu, oksikodonu vai etilspirtu. Populācijas farmakokinētiskajā analīzē iegūtie dati liecina, ka iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem, diurētiskajiem līdzekļiem, insulīnam, fenobarbitālam, tiagabīnam

un topiramātam nav klīniski būtiskas ietekmes uz pregabalīna klīrensu.

#### Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, noretisterons un/vai etinilestradiols

Pregabalīna lietošana vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur noretisteronu un/vai etinilestradiolu, neietekmē ne vienas, ne otras vielas līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiku.

#### Centrālo nervu sistēmu ietekmējošas zāles

Pregabalīns var pastiprināt etilspirta un lorazepāma iedarbību.

Pēcreģistrācijas pieredzē tika saņemti ziņojumi par elpošanas mazspēju, komu un nāvi pacientiem, kuri vienlaicīgi lietojuši pregabalīnu un opioīdus un/vai citas centrālo nervu sistēmu (CNS) nomācošas zāles. Šķiet, ka pregabalīns pastiprina oksikodona izraisīto kognitīvās funkcijas un rupjās motorikas pavājināšanos.

#### Mijiedarbība un gados vecāki cilvēki

Specifiski farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumi ar gados vecākiem brīvprātīgiem nav veikti. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

#### Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka pregabalīns žurkām šķērso placentas barjeru (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīns var šķērsot placentas barjeru arī cilvēkam.

#### Smagas iedzimtas patoloģijas

Dati no Ziemeļvalstu novērojuma pētījuma par vairāk nekā 2700 grūtniecības gadījumiem, kuros pirmajā trimestrī tika lietots pregabalīns, liecināja par lielāku smagu iedzimtu patoloģiju (major congenital malformations, MCM) izplatību pediatriiskajā populācijā (dzīvi vai nedzīvi dzimuši), kura tika 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]).

Specifisku patoloģiju analīze liecina par lielāku nervu sistēmas un acu patoloģiju, lūpas un auskļu šķeltnes, urīnceļu un dzimumorgānu patoloģiju rašanās risku, taču to skaits bija neliels un aplēses ir neprecīzas.

Pregabalīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, (ja ieguvums mātei nepārprotami atsver iespējamo risku auglim).

#### Barošana ar krūti

Pregabalīns izdalās ar mātes pienu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīna ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Jāpieņem lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt pregabalīna lietošanu, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ārstēšanās sievietei.

#### Fertilitāte

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

Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīta pregabalīna ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu, veseliem vīriešiem tika lietots 600 mg pregabalīna dienā. Pēc 3 mēnešu lietošanas netika novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu.

Fertilitātes pētījums ar žurku mātītēm uzrādīja negatīvu ietekmi uz reprodukciju. Fertilitātes pētījumi ar 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

Pregabalīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pregabalīns var izraisīt reiboni un miegainību, tādejādi ietekmējot spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekli, neapkalpot sarežģītus mehānismus un izvairīties no jebkādas riskantas darbības, līdz ir zināms, vai šīs zāles ietekmē spēju veikt šādas darbības.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pregabalīna klīniskās izpētes programma aptvēra vairāk nekā 8900 ar pregabalīnu ārstētus pacientus, no kuriem vairāk nekā 5600 piedalījās dublmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis un miegainība. Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas. Visos kontrolētos pētījumos kopā blakusparādību dēļ no pētījuma izstājās 12 % pacientu, kuri lietoja pregabalīnu, un 5 % pacientu, kuri saņēma placebo. Visbiežākās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana pregabalīna grupās, bija reibonis un miegainība.

Tabulā zemāk norādītas visas nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas biežāk nekā placebo grupā un radušās vairāk nekā vienam pacientam un tās sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam, kas definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Minētās blakusparādības varētu arī būt saistītas ar pamatslimību un/vai vienlaicīgi lietotām zālēm.

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

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ir ziņots par papildus blakusparādībām, kuras tabulā zemāk ir attēlotas slīprakstā.

| <i>MedDRA<br/>orgānu<br/>sistēma</i>            | <i>Blakusparādības</i>                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bieži                                           | Nazofaringīts                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Retāk                                           | Neitropēnija                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Retāk                                           | <i>Paaugstināta jutība</i>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Reti                                            | <i>Angioedēma, alerģiska reakcija</i>                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>         |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bieži                                           | Pastiprināta ēstgriba                                                                                                                                                                                                                                             |
| Retāk                                           | Anoreksija, hipoglikēmija                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Psihiskie traucējumi</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bieži                                           | Eiforisks garastāvoklis, apjukums, uzbudinājums, dezorientācija, bezmiegs, samazināta dzimumtieksme                                                                                                                                                               |
| Retāk                                           | Halucinācijas, panikas lēkme, nemiers, ažitācija, depresija, nomākts garastāvoklis, pacilāts garastāvoklis, <i>agresivitāte</i> , garastāvokļa svārstības, depersonalizācija, grūtības atrast vārdus, patoloģiski sapņi, pastiprināta dzimumtieksme, anorgasmija, |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | apātija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Reti                                                                  | Nesavaldīšanās, pašnāvnieciska uzvedības, domas par pašnāvību                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nav zināmi                                                            | Atkarība no zālēm                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ļoti bieži                                                            | Reibonis, miegainība, galvassāpes                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bieži                                                                 | Ataksija, koordinācijas traucējumi, trīce, 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, hipoestēzija, hiperestēzija, dedzināšanas sajūta, ageizija, <i>savārgums</i> |
| Reti                                                                  | <i>Krampji</i> , parosmija, hipokinēzija, disgrāfija, parkinsonisms                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Acu bojājumi</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bieži                                                                 | Neskaidra redze, redzes dubultošanās                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Retāk                                                                 | Perifērās redzes zudums, redzes traucējumi, acu pietūkums, redzes lauka defekts, samazināts redzes asums, sāpes acīs, astenopija, fotopsija, sausas acis, pastiprināta asarošana, acu kairinājums                                                                                                                         |
| Reti                                                                  | <i>Redzes zudums</i> , <i>keratīts</i> , oscilopsija, attēla dziļuma uztveres maiņa, midriāze, šķielēšana, spilgtāka redze                                                                                                                                                                                                |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bieži                                                                 | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Retāk                                                                 | Hiperakūzija                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Tahikardija, pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, sinusa bradikardija, <i>sastrēguma sirds mazspēja</i>                                                                                                                                                                                                              |
| Reti                                                                  | <i>QT intervāla pagarināšanās</i> , sinusa tahikardija, sinusa aritmija                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Pazemināts asinsspiediens, paaugstināts asinsspiediens, karstuma viļņi, pietvīkums, aukstas ķermeņa perifērās daļas                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimība</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Elpas trūkums, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, rinīts, krākšana, deguna gļotādas sausums                                                                                                                                                                                                                    |
| Reti                                                                  | <i>Plaušu tūska</i> , spiedoša sajūta kaklā                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nav zināmi                                                            | Elpošanas nomākums                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bieži                                                                 | Vemšana, <i>slikta dūša</i> , aizcietējums, <i>caureja</i> , gāzu uzkrāšanās, vēdera uzpūšanās, mutes sausums                                                                                                                                                                                                             |
| Retāk                                                                 | Gastroezofageāla refluksa slimība, pastiprināta siekalu izdalīšanās, mutes hipoestēzija                                                                                                                                                                                                                                   |
| Reti                                                                  | Ascīts, pankreatīts, <i>mēles pietūkums</i> , disfāģija                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Reti                                                                  | Dzelte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ļoti reti                                                             | Aknu mazspēja, hepatīts                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Papulozi izsitumi, nātrene, hiperhidroze, <i>nieze</i>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Reti                                                                  | Toksiska epidermas nekrolīze, <i>Stīvensa- Džonsona sindroms</i> , auksti sviedri                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bieži                                                                 | Muskuļu krampji, lartralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, cervikāla spazma                                                                                                                                                                                                                                        |
| Retāk                                                                 | Locītavu pietūkums, mialģija, muskuļu trīce, sāpes kakla daļā, muskuļu stīvums                                                                                                                                                                                                                                            |
| Reti                                                                  | Rabdomiolīze                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retāk                                                                 | Urīna nesaturēšana, dizūrija                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Reti                                                                  | Nieru mazspēja, oligūrija, <i>urīna aizture</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           |



| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži                                                      | Erektīlā disfunkcija                                                                                                                                                                                                                |
| Retāk                                                      | Seksuāla disfunkcija, aizkavēta ejakulācija, dismenoreja, sāpes krūšu dziedzeros                                                                                                                                                    |
| Reti                                                       | Amenoreja, izdalījumi no krūšu dziedzeriem, krūšu dziedzeru palielināšanās, ginekomastija                                                                                                                                           |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bieži                                                      | Perifēra tūska, tūska, patoloģiska gaita, kritieni, alkohola reibuma sajūta, slikta pašsajūta, nogurums                                                                                                                             |
| Retāk                                                      | Vispārēja tūska, <i>sejas pietūkums</i> , spiediena sajūta krūškurvī, sāpes, drudzis, slāpes, drebuļi, astēnija                                                                                                                     |
| <i>Izmeklējumi</i>                                         |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bieži                                                      | Ķermeņa masas palielināšanās                                                                                                                                                                                                        |
| Retāk                                                      | Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, samazināts trombocītu skaits asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts kālija līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās |
| Reti                                                       | Samazināts balto asins šūnu skaits                                                                                                                                                                                                  |

\* Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis un paaugstināts aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis.

Tika novēroti atcelšanas simptomi gan pēc ilgstošas, gan īslaicīgas pregabalīna lietošanas pārtraukšanas. Ir ziņots par šādiem simptomiem: bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, trauksme, caureja, gripas sindroms, krampji, nervozitāte, depresija, sāpes, hiperhidroze un reibonis. Šie simptomi var liecināt par atkarību no zālēm. Pacients par to ir jāinformē pirms terapijas uzsākšanas. Saistībā ar ilgstošas pregabalīna lietošanas pārtraukšanu, dati liecina par atcelšanas simptomu sastopamības biežuma un smaguma pakāpes saistību ar lietoto pregabalīna devu (skatīt 4.2. 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), farmakokinētikas un panesamības pētījumā (n = 65) un divos 1 gadu ilgos atvērta tipa 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 ieguvuma/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](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pēc reģistrācijas pieredzes laikā visbiežāk ziņotās blakusparādības pregabalīna pārdozēšanas gadījumā bija miegainība, apjukums, uzbudinājums un nemiers.

Ir saņemti arī ziņojumi par krampjiem.

Retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par komas stāvokli.

Pregabalīna pārdozēšanas ārstēšana ietver vispārīgu atbalstošu pasākumu piemērošanu un, ja nepieciešams, jāveic hemodialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

**Farmakoterapeitiskā grupa:** gabapentinoīdi.

**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 papildstrukturās ( $\alpha 2$ - $\delta$  olbaltumvielas).

#### 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 klīniskajos pētījumos, kuros līdz 13 nedēļām lietots pregabalīns divas reizes dienā (BID) un līdz 8 nedēļām trīs reizes dienā (TID). Visumā BID un TID dozēšanas režīmu drošums un efektivitātes profili bija vienādi.

Līdz pat 12 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos pacientiem ar perifērās un centrālās neiropātijas izraisītām sāpēm, sāpes samazinājās jau 1. nedēļā un sāpju atvieglojums saglabājās visu ārstēšanas laiku.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar perifērās neiropātijas izraisītām sāpēm, 35 % ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem un 18 % pacientu, kuri saņēma placebo, novēroja sāpju rādītāja samazinājumu par 50 %. Pacientiem, kuriem nenovēroja miegainību, šādu uzlabojumu novēroja 33 % ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 18 % pacientu, kuri lietoja placebo. Pacientiem, kuriem novēroja miegainību, atbildes reakcijas rādītāji bija attiecīgi 48% pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu, un 16 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar centrālās neiropātijas izraisītām sāpēm 22 % pacientu, kuri saņēma pregabalīnu, un 7 %, kuri saņēma placebo, novēroja sāpju rādītāja samazinājumu par 50 %.

##### Epilepsija

##### Papildterapija

Pregabalīns ir pētīts trīs 12 nedēļu ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros tas lietots divas reizes dienā vai trīs reizes dienā. Visā visumā dozēšanas režīmu (divas reizes dienā vai trīs reizes dienā) drošuma un efektivitātes profili bija vienādi.

Ārstēšanās 1. nedēļā samazinājās krampju skaits.

##### Pediatrikā populācija

Pregabalīna lietošanas efektivitāte un drošums epilepsijas papildterapijā pediatrikiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem nav noteikti. Farmakokinētikas un panesamības pētījumā, kurā tika iekļauti 3 mēnešus līdz 16 gadus veci pacienti ar daļēji krampju lēkmēm ( $n = 65$ ), novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem. 12 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 4 līdz 16 gadus veci pediatrikie pacienti ( $n = 295$ ), un 14 dienu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti pediatrikie pacienti vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem ( $n = 175$ ), kas tika veikti, lai novērtētu pregabalīna efektivitāti un drošumu daļēju krampju lēkmju papildterapijā, un divos 1 gadu ilgos atvērta tipa 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 pieaugušiem epilepsijas pacientiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

12 nedēļu 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 daļējo krampju lēkmju biežuma samazinājums bija par vismaz 50 %, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija 40,6 % pacientu,

kuri tika ārstēti ar pregabalīnu 10 mg/kg dienā ( $p = 0,0068$  salīdzinājumā ar placebo), 29,1 % pacientu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu 2,5 mg/kg/dienā ( $p = 0,2600$  salīdzinājumā ar placebo) un 22,6 % pacientu, kuri saņēma placebo.

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

12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar primārām ģeneralizētām toniski-kloniskām (PĢTK) krampju lēkmēm, 219 personas (vecumā no 5 līdz 65 gadiem, no kurām 66 bija vecumā no 5 līdz 16 gadiem) tika nozīmēti pregabalīns 5 mg/kg dienā (maksimāli 300 mg dienā), 10 mg/kg dienā (maksimāli 600 mg dienā) vai placebo kā papildu terapija. Personu proporcija ar vismaz 50% PĢTK krampju lēkmju biežuma samazinājumu bija 41,3%, 38,9% un 41,7%, lietojot attiecīgi 5 mg/kg pregabalīna dienā, 10 mg/kg pregabalīna dienā un placebo grupā.

#### *Monoterapija (pacientiem ar pirmreizēju diagnozi)*

Pregabalīns pētīts vienā 56 nedēļu ilgā kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā tas lietots divas reizes dienā. Balstoties uz pētījuma mērķa rezultātu (6 mēnešu periods bez krampjiem), 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 pētījumā vecākiem cilvēkiem un 6 mēnešu ilgā ilgtermiņa recidīva novēršanas pētījumā ar dubultmaskēto recidīva novēršanas fāzi.

1. nedēļā novēroja ģeneralizētas trauksmes simptomu mazināšanos, kas noteikta pēc Hamiltona trauksmes ranga skalas (*Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A)).

4 - 8 nedēļu ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos 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 biežāk ziņoja pacienti, kuri lietoja pregabalīnu, nekā tie, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu šī parādība bija pārejoša, turpinot terapiju. Kontrolētos klīniskajos pētījumos oftalmoloģiskie testi (tajā skaitā redzes asuma noteikšanas tests, formāls redzes lauka noteikšanas tests, fundoskopiska izmeklēšana) tika veikti vairāk nekā 3600 pacientiem. No šiem pacientiem redzes asums pasliktinājās 6,5 % pacientu, kuri lietoja pregabalīnu, un 4,8 % pacientu, kuri saņēma placebo. Redzes lauka izmaiņas tika novērotas 12,4 % pacientu, kuri lietoja pregabalīnu, un 11,7 % pacientu, kuri saņēma placebo. Fundoskopiskas izmaiņas tika novērotas 1,7 % pacientu, kuri lietoja pregabalīnu un 2,1 % pacientu, kuri saņēma placebo.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Līdzsvara koncentrācijā pregabalīna farmakokinētika ir līdzīga veseliem brīvprātīgiem, epilepsijas pacientiem, kuri lieto pretepilepsijas līdzekļus, un pacientiem ar hroniskām sāpēm.

#### Uzsūkšanās

Pregabalīns, lietots tukšā dūšā, ātri uzsūcas un 1 stundas laikā sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā neatkarīgi no tā, vai lietota viena vai vairākas devas. Iekšķīgi lietota pregabalīna biopieejamība ir  $\geq 90\%$  neatkarīgi no lietotās devas. Lietojot atkārtotas devas, līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 24 līdz 48 stundu laikā. Ja pregabalīnu lieto kopā ar uzturu, samazinās tā uzsūkšanās:  $C_{max}$  samazinās par apmēram 25 – 30 %, bet laiks līdz tiek sasniegts  $t_{max}$  pagarinās par apmēram 2,5 stundām. Neskatoties uz to, pregabalīna lietošanai vienlaicīgi ar uzturu nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz pregabalīna uzsūkšanās apjomu.

### Izkliede

Neklīniskajos pētījumos pierādīts, ka pelēm, žurkām un pērtiķiem pregabalīns šķērso hematoencefālisko barjeru. Žurkām pregabalīns šķērso placentu un nonāk žurku mātišu pienā. Cilvēkam pēc iekšķīgas pregabalīna lietošanas tā šķietamais izklijes tilpums ir 0,56 l/kg. Pregabalīns nesaistās ar plazmas olbaltumvielām.

### Biotransformācija

Cilvēka organismā pregabalīna metabolisms ir niecīgs. Lietojot radioaktīvi iezīmētu pregabalīna devu, apmēram 98 % radioaktivitātes konstatējama urīnā neizmainītā pregabalīna formā. N-metilētā pregabalīna atvasinājuma (galvenais pregabalīna metabolīts, kas konstatēts urīnā) daudzums atbilst 0,9 % lietotās devas. Neklīniskajos pētījumos nav konstatēti pierādījumi, ka pregabalīna S-enantiomers racemizētos R-enantiomērā.

### Eliminācija

Pregabalīns tiek izvadīts no sistēmiskās asinsrites galvenokārt caur nierēm neizmainītā formā. Vidējais pregabalīna eliminācijas pusperiods ir 6,3 stundas. Pregabalīna plazmas klīrenss un nieru klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, 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 nelielas (< 20 %). Vairāku devu farmakokinētika ir paredzama, ņemot vērā informāciju par vienas devas lietošanu. Tāpēc nav nepieciešams regulāri novērot pregabalīna koncentrāciju plazmā.

### Dzimums

Klīniskajos 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 ilga hemodialīzes seansa pregabalīna koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50 %). Tā kā izvadīšana caur nierēm ir galvenais zāļu eliminācijas ceļš, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāpielāgo devas un pēc hemodialīzes seansa jālieto papildu deva (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

### Pediātriskā populācija

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

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

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

Pregabalīna terminālais eliminācijas pusperiods bērniem līdz 6 gadu vecumam ir apmēram 3 līdz 4 stundas, savukārt 7 gadus veciem un vecākiem bērniem tas ir 4 līdz 6 stundas.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka kreatinīna klīrenss ir nozīmīgs iekšķīgi lietota pregabalīna klīrensu raksturojošs neatkarīgais mainīgais lielums un ķermeņa masa ir nozīmīgs iekšķīgi lietota pregabalīna šķietamo izklijes tilpumu raksturojošs neatkarīgais mainīgais lielums, turklāt šī

sakarība ir līdzīga gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Pregabalīna farmakokinētika pacientiem, kuri jaunāki par 3 mēnešiem, nav pētīta (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Pregabalīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem īpaši nav pētīta. Tā kā tiek metabolizēts niecīgs pregabalīna daudzums un lielākā daļa zāļu izdalās neizmainītā formā ar urīnu, nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu būtiski ietekmēt pregabalīna līmeni plazmā.

#### Gados vecāki cilvēki

Pregabalīna klīrensam ir tendence samazināties, palielinoties vecumam. Iekšķīgi lietota pregabalīna klīrensa samazināšanās notiek atbilstoši kreatinīna klīrensa samazinājumam, kas rodas, palielinoties vecumam. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar vecumu, var būt nepieciešams samazināt pregabalīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

#### Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti

Tika izvērtēta 150 mg pregabalīna farmakokinētika: šādu devu ik pēc 12 stundām (dienas deva 300 mg) saņēma 10 sievietes, kuras baroja bērnu ar krūti un kurām kopš dzemdībām bija pagājušas vismaz 12 nedēļas. Krūts barošana pregabalīna farmakokinētiku ietekmēja nebūtiski vai neietekmēja nemaz. Pregabalīns izdalījās mātes pienā vidējā stabilā koncentrācijā, kas bija apmēram 76 % no koncentrācijas mātes plazmā. Ja sieviete lieto 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 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**

Neklīniskajos farmakoloģiskā drošuma standartpētījumos ar dzīvniekiem pregabalīnam bija laba panesamība, lietojot klīniski nozīmīgas devas. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem novērotas CNS reakcijas, tajā skaitā hipoaktivitāte, hiperaktivitāte un ataksija. Tīklenes atrofijas sastopamības biežuma palielināšanās, galvenokārt vecām albīnām žurkām, novērota pēc ilgstošas pregabalīna iedarbības, kura  $\geq 5$  reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo klīnisko devu.

Pregabalīns pelēm, žurkām vai trušiem nebija teratogēns. Toksiskus efektus žurku un trušu augļiem novēroja tikai pie zāļu iedarbības, kas būtiski pārsniedza iedarbību cilvēkiem. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām pregabalīns izraisīja mazuļa attīstības traucējumus, ja zāļu iedarbība  $> 2$  reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo iedarbību cilvēkam.

Nevēlama iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību tika novērota tikai pie zāļu iedarbības, kas būtiski pārsniedza terapeitisko iedarbību. Negatīva iedarbība uz vīrišķajiem dzimumorgāniem un spermas rādītājiem bija atgriezeniska un tika novērota tikai pie zāļu iedarbības, kas būtiski pārsniedza terapeitisko iedarbību vai gadījumos, kas bija saistīti ar pēkšņiem degeneratīviem procesiem žurku tēviņu dzimumorgānos. Tādēļ šī iedarbība tika uzskatīta par klīniski nenožīmīgu vai nelielu.

Pamatojoties uz vairākiem *in vitro* un *in vivo* testiem, pregabalīns nav genotoksisks.

Tika veikti divus gadus ilgi kancerogenitātes pētījumi ar pregabalīnu žurkām un pelēm. Žurkām pie iedarbības, kas līdz 24 reizēm pārsniedza vidējo iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo klīnisko devu 600 mg/dienā, audzēju veidošanās netika novērota. Pelēm pie iedarbības, kas atbilda vidējai iedarbībai cilvēkam, netika novērota biežāka audzēju veidošanās, taču pie lielākas iedarbības palielinājās hemangiosarkomas sastopamības biežums. Pregabalīna izraisīto audzēju veidošanās mehānisms pelēm nav saistīts ar zāļu genotoksisko 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 novērojamas. 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 terapeitiskās iedarbības novērotas tādas CNS klīniskās reakcijas kā hiperaktivitāte un bruksisms, kā arī neliela ietekme uz augšanu (pārejoša ķermeņa masas palielināšanās aizkavēšanās). Ietekme uz rieta ciklu novērota pie iedarbības, kas 5 reizes pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkam. Samazināta akustiskā izbīļa reakcija novērota jaunām, augošām žurkām, 1 - 2 nedēļas pēc pakļaušanas zāļu iedarbībai, kas  $\geq 2$  reizes pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkam. Deviņas nedēļas pēc iedarbības, šis efekts turpmāk vairs netika novērots.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

Kukurūzas ciete  
Laktozes monohidrāts  
Talks

#### Cietās kapsulas apvalks

##### Kapsulas korpus

Želatīns  
Titāna dioksīds (E171)  
Nātrija laurilsulfāts  
Attīrīts ūdens

##### 75 mg cietās kapsulas vāciņš

Želatīns  
Titāna dioksīds (E171)  
Patentzilais V (E131)  
Nātrija laurilsulfāts  
Attīrīts ūdens

##### 150 mg cietās kapsulas vāciņš

Želatīns  
Titāna dioksīds (E171)  
Nātrija laurilsulfāts  
Attīrīts ūdens

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi un citi norādījumi par rīkošanos

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al bisteri un PVH/PVdH/Al blisteri pa 14, 21, 30, 56, 84, 100 vai 112 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kipra

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

**Siranalen 75 mg cietās kapsulas (16-0119)**

**Siranalen 150 mg cietās kapsulas (16-0120)**

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016.gada 14.jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 18.septembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2023