

## PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Linefor 75 mg kietosios kapsulės

### 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Linefor 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg pregabalino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 27 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

### 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Linefor 75 mg Kietosios želatininės kapsulės, baltu korpusu, ant kurio atspausdinta „75“, ir raudonai rudu dangteliu, kuriose yra balti ar beveik balti milteliai ar šiek tiek sulipę aglomeratai. Kapsulės dydis 3.

### 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

#### 4.1 Terapinės indikacijos

##### Neuropatinis skausmas

Linefor skirtas gydyti suaugusiųjų periferinius ir centrinius neuropatinius skausmus.

##### Epilepsija

Linefor skirtas papildomai gydyti suaugusiuosius, kuriems yra dalinių traukulių su antrine generalizacija arba be jos.

##### Generalizuoto nerimo sutrikimas

Linefor skirtas suaugusiųjų generalizuoto nerimo sutrikimui (GNS) gydyti.

#### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

##### Dozavimas

Paros dozė yra 150-600 mg, kurią reikia padalyti į lygias dalis ir išgerti per du arba tris kartus.

##### *Neuropatinis skausmas*

Gydymą pregabalinu galima pradėti nuo 150 mg dozės per parą, kurią reikia padalyti į lygias dalis ir suvartoti per du arba tris kartus. Atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką į gydymą ir jo toleravimą, dozę galima didinti po 3-7 dienų iki 300 mg per parą. Jeigu reikia, dozę galima padidinti dar po 7 dienų iki didžiausios 600 mg paros dozės.

##### *Epilepsija*

Gydymą pregabalinu galima pradėti nuo 150 mg paros dozės, kurią reikia padalyti į lygias dalis ir suvartoti per du ar tris kartus. Atsižvelgiant į individualų paciento organizmo atsaką į gydymą ir jo

toleravimą, dozę galima po savaitės padidinti iki 300 mg per parą. Dar po vienos savaitės dozę galima padidinti iki didžiausios 600 mg paros dozės.

#### *Generalizuoto nerimo sutrikimas*

150-600 mg paros dozę padalyti ir išgerti per du arba tris kartus. Reikia reguliariai iš naujo įvertinti gydymo būtinybę.

Gydymą pregabalinu galima pradėti nuo 150 mg dozės per parą. Atsižvelgus į tai, kaip pacientas reaguoja į gydymą ir jį toleruoja, dozę po vienos savaitės galima padidinti iki 300 mg per parą. Dar po vienos savaitės dozę galima padidinti iki 450 mg per parą. Dar po vienos savaitės galima paskirti didžiausią 600 mg dozę per parą.

#### *Pregabalino vartojimo nutraukimas*

Remiantis klinicine patirtimi, jei pregabalino vartojimą reikia nutraukti, nepriklausomai nuo indikacijos, rekomenduojama tai daryti palaipsniui, ne sparčiau kaip per savaitę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Pregabalinas iš sisteminės kraujotakos šalinamas daugiausia per inkstus nepakitęs. Kadangi pregabalino klirensas yra tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui (žr. 5.2 skyrių), pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, reikia individualiai mažinti dozę remiantis kreatinino klirensu (K<sub>Cr</sub>), kaip nurodyta 1 lentelėje, sudarytoje pagal šią formulę:

$$K_{Cr} (ml/min) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{amžius (metai)]} \times \text{svoris (kg)}}{\text{serumo kreatininas}(\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ moterims})$$

Pregabalinas efektyviai šalinamas iš plazmos hemodializės metu (50 % vaistinio preparato per 4 valandas). Pacientams, kurie gydomi hemodializėmis, pregabalino paros dozę reikia parinkti atsižvelgiant į inkštų veiklą. Greta paros dozės papildomą dozę reikia skirti iškart po kiekvienos 4 valandų hemodializės (žr. 1 lentelę).

#### **1 lentelė. Pregabalino dozės keitimas atsižvelgiant į inkštų veiklą**

Kreatinino klirensas(K <sub>Cr</sub> ) (ml/min.)	Visa pregabalino paros dozė*		Dozavimo planas
	Pradinė dozė (mg per parą)	Didžiausia dozė (mg per parą)	
≥ 60	150	600	BID arba TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID arba TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	Vieną kartą per parą arba BID
< 15	25	75	Vieną kartą per parą
Papildoma dozė po hemodializės (mg)			
	25	100	Vienkartinė dozė <sup>+</sup>

TID = paros dozė suvartojama per tris kartus.

BID = paros dozė suvartojama per du kartus.

\* Visą paros dozę (mg per parą) reikia padalyti, kaip nurodyta pagal dozavimo planą, kad gautume vieną dozę (mg).

<sup>+</sup> Papildoma dozė - tai pridėtinė vienkartinė dozė.

Pacientams, kurių inkštų funkcija ženkliai sutrikusi (kreatinino klirensas <30 ml/min), turi būti paskirtas rinkoje esantis mažiausias stiprumas.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Pregabalino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams (12-17 metų) neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Senyviems pacientams

Senyviems pacientams, dėl sutrikusios inkstų funkcijos, gali prireikti mažinti pregabalino dozę (žr. 5.2 skyrių).

### Vartojimo metodas

Linefor galima vartoti su arba be maisto.

Linefor galima vartoti tik per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Diabetu sergantys pacientai

Remiantis šiuolaikine klinicine patirtimi, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams, kurie vartodami pregabalina priaugo svorio, gali prireikti keisti hipoglikeminius vaistinius preparatus.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant angioneurozinę edemą, atvejus. Jeigu atsiranda angioneurozinės edemos simptomų, pavyzdžiui, veido paburkimas, patinimas apie burną arba viršutinių kvėpavimo takų patinimas, reikia nedelsiant nutraukti pregabalino vartojimą.

### Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Taikant gydymą pregabalinu, gauta retų pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Skiriant vaistinio preparato pacientus reikia informuoti apie šių odos reakcijų požymius ir simptomus ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia tokios reakcijos. Jeigu pasireiškia šias reakcijas leidžiantys įtarti požymiai ir simptomai, reikia nedelsiant nutraukti gydymą pregabalinu ir apsvarstyti galimybę skirti kitą vaistą (jeigu reikia).

### Galvos svaigulys, mieguistumas, sąmonės netekimas, sumišimas ir psichikos sutrikimas

Gydymas pregabalinu susijęs su galvos svaiguliu ir mieguistumu. Dėl tokio poveikio senyvi pacientai gali dažniau pargriūti ir susižeisti. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie apalpimo, sumišimo ir psichikos sutrikimo atvejus. Todėl pacientams reikia patarti būti atsargiems, kol jie pripras prie šio vaistinio preparato sukeliama poveikio.

### Su rega susijęs poveikis

Kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, miglotas matymas, kuris dažniausiai išnyko toliau vartojant vaistinį preparatą, dažniau nustatytas pregabalinu gydytiems pacientams, nei gavusiems placebo. Klinikinių tyrimų metu atliktų oftalmologinių tyrimų duomenimis, regėjimo aštrumas sumažėjo ir regėjimo lauko pokyčių dažniau atsirado pregabalinu gydytiems pacientams nei vartojusiems placebo. Akių dugno pokyčių dažniau atsirado placebo vartojusiems pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką taip pat pastebėta nepageidajamų akių reakcijų, įskaitant apakimą, miglotą matymą arba kitokius regėjimo aštrumo pokyčius, kurių dauguma buvo laikini. Nutraukus pregabalino vartojimą, šie regėjimo sutrikimo simptomai išnyksta arba palengvėja.

### Inkstų funkcijos nepakankamumas

Nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo atvejų. Kai kuriais atvejais nutraukus pregabalino vartojimą, ši nepageidaujama reakcija išnyko.

### Kartu vartojamų antiepilepsinių vaistinių preparatų nutraukimas

Nepakankamai surinkta duomenų, kad būtų galima nutraukti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus nuo epilepsijos ir gydyti vien tik pregabalinu, kai jį skiriant papildomai su kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos traukuliai jau nesikartojo.

### Stazinis širdies nepakankamumas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų, kad kai kuriems pregabalina vartojusiems pacientams pasireiškė stazinis širdies funkcijos nepakankamumas. Šių reakcijų dažniau pasireiškia pregabalinu malšinant neuropatinį skausmą senyviems pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių sistema pažeista. Tokius pacientus gydyti pregabalinu reikia atsargiai. Nutraukus pregabalino vartojimą, reakcija gali išnykti.

### Centrinio neuropatinio skausmo dėl stuburo traumos gydymas

Gydant nugaros smegenų traumos sukeltą centrinį neuropatinį skausmą, apskritai dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, CNS nepageidaujamų reakcijų ir ypač mieguistumas. Tai galima paaiškinti kartu vartojamų vaistinių preparatų (pvz., miorelaksantų), kurie būtini esant minėtai būklei, adityviu veikimu. Į tai reikia atsižvelgti, skiriant pregabalina minėtos būklės atveju.

### Kvėpavimo slopinimas

Gauta pranešimų apie sunkų kvėpavimo slopinimą, susijusį su pregabalino vartojimu. Pacientams, kurių sutrikusi kvėpavimo funkcija, kurie serga kvėpavimo takų arba neurologine liga, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kurie kartu vartoja CNS slopinančių medžiagų arba yra senyvo amžiaus, kyla didesnė rizika patirti šią sunkią nepageidaujamą reakciją. Tokiems pacientams gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

### Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo pastebėta pacientams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistiniais preparatais pagal įvairias indikacijas. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus. Pregabalinu gydomiems pacientams po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pastebėta minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.8 skyrių). Epidemiologinis tyrimas, atliktas taikant savikontroliuojamo tyrimo planą (lyginant gydymo ir negydymo laikotarpius tam pačiam asmeniui), parodė, kad pacientams, gydytiems pregabalinu, padidėja naujų savižudiško elgesio apraiškų ir mirties dėl savižudybės rizika.

Pacientus (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptusi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių. Pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir turi būti apsvarstytas atitinkamas gydymas. Atsiradus minčių apie savižudybę ir savižudiškam elgesiui, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pregabalinu.

### Apatinės virškinimo trakto dalies funkcijos susilpnėjimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie reiškinius, susijusius su apatinės virškinimo trakto dalies funkcijos susilpnėjimu (pvz., žarnų obstrukciją, paralyžinį žarnų nepraeinamumą, vidurių užkietėjimą), pregabalina vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti vidurių užkietėjimą, pavyzdžiui, opioidiniais analgetikais. Jeigu pregabalino numatoma vartoti kartu su opioidais, reikia apgalvoti priemones, kurios padėtų išvengti vidurių užkietėjimo (ypač moterims ir senyviems pacientams).

### Vartojimas kartu su opioidais

Dėl CNS slopinimo rizikos pregabalina kartu su opioidais reikia skirti atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Atliekant opioidus vartojančių asmenų atvejo-kontrolės tyrimą, tiems pacientams, kurie pregabalina vartojo kartu su opioidais, nustatyta padidėjusi su opioidais susijusio mirštamumo rizika, palyginus su

vien opioidus vartojusiųjų grupę (koreguotasis šansų santykis [kŠS]: 1,68 [95 % PI nuo 1,19 iki 2,36]). Ši padidėjusi rizika nustatyta vartojant mažas pregabalino dozes ( $\leq 300$  mg, kŠS 1,52 [95 % PI nuo 1,04 iki 2,22]), taip pat buvo tendencija rizikai didėti vartojant dideles pregabalino dozes ( $> 300$  mg, kŠS 2,51 [95 % PI nuo 1,24 iki 5,06]).

#### Netinkamas vartojimas, piktnaudžiavimo galimybės arba priklausomybė

Pregabalinas gali sukelti priklausomybę nuo vaistinio preparato, kuri gali atsirasti vartojant gydomasias dozes. Buvo pranešta apie piktnaudžiavimo ir netinkamo vartojimo atvejus. Pacientams, kurie anksčiau piktnaudžiavo kokiomis nors medžiagomis, gali būti didesnė netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo pregabalino rizika, todėl tokie pacientai pregabalina turi vartoti atsargiai. Prieš skiriant pregabalina, reikia atidžiai įvertinti paciento netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ar priklausomybės riziką. Pregabalinu gydomus pacientus reikia stebėti dėl netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ir priklausomybės nuo pregabalino simptomų, tokių kaip tolerancijos vaistiniam preparatui išsivystymas, dozės didinimas ir elgsena, siekiant gauti vaistinio preparato, atvejai.

#### Nutraukimo simptomai

Nutraukus trumpalaikį ir ilgalaikį gydymą pregabalinu, nustatyta nutraukimo simptomų atvejų. Buvo pranešta apie tokius simptomus: nemigą, galvos skausmą, pykinimą, nerimą, viduriavimą, gripo sindromą, nervingumą, depresiją, savijūdiškas mintis, skausmą, traukulius, pernelyg stiprų prakaitavimą ir svaigulį. Nutraukimo simptomų atsiradimas nutraukus pregabalino vartojimą gali rodyti priklausomybę nuo vaistinio preparato (žr. 4.8 skyrių). Pacientui reikia pasakyti apie tai prieš pradėdant gydymą. Jeigu pregabalino vartojimą reikia nutraukti, rekomenduojama tai daryti palaipsniui, mažiausiai 1 savaitės laikotarpiu, nepriklausomai nuo indikacijos (žr. 4.2 skyrių).

Vartojant pregabalina arba netrukus po pregabalino vartojimo nutraukimo gali pasireikšti traukuliai, įskaitant epilepsinę būklę ir *grand mal* tipo traukulius.

Duomenys rodo, kad ilgalaikio gydymo nutraukimo simptomų pasireiškimo dažnis ir sunkumas gali priklausyti nuo pregabalino dozės.

#### Encefalopatija

Nustatyta encefalopatijos atvejų, dažniausiai pacientams, kuriems buvo gretutinių būklių, kurios gali pagreitinti encefalopatijos atsiradimą.

#### Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Linefor, vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą, negimusiam kūdikiui gali sukelti sunkias formavimosi ydas. Pregabalino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai laukiama nauda motinai aiškiai persveria galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.6 skyrių).

#### Laktozės netoleravimas

Linefor sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi pregabalinas daugiausia išsiskiria nepakitęs su šlapimu, o žmogaus organizme metabolizuojamas tik nedidelis jo kiekis ( $< 2$  % pavartotos dozės aptinkama šlapime metabolitų pavidalu), neslopina kitų vaistinių preparatų metabolizmo *in vitro* ir nesijungia su kraujo plazmos baltymais, todėl nepanašu, kad jis sąveikautų su kitais vaistiniais preparatais, ar šie paveiktų jo farmakokinetiką.

#### Tyrimai *in vivo* ir farmakokinetikos populiacijoje analizė

Taigi tiriant *in vivo* nepastebėta kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp pregabalino ir fenitoino, karbamazepino, valproinės rūgšties, lamotrigino, gabapentino, lorazepamo, oksikodono bei etanolio. Farmakokinetikos tyrimais nustatyta, kad geriamieji vaistiniai preparatai nuo diabeto, diuretikai, insulinas, fenobarbitalis, tiagabinas ir topiramatas nedaro kliniškai reikšmingo poveikio pregabalino klirensui.

#### Geriamieji kontraceptikai, noretisteronas ir (arba) etinilestradiolis

Kartu vartojami pregabalinas ir geriamieji kontraceptikai, kurių sudėtyje yra noretisterono ir (arba) etinilestradiolio, nedaro įtakos vienas kito farmakokinetikai, esant nusistovėjusiai koncentracijai.

#### Centrinę nervų sistemą veikiančys vaistiniai preparatai

Pregabalinas gali sustiprinti etanolio ir lorazepamo poveikį. Stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato registracijos duomenimis, pacientams, vartojusiems pregabalino kartu su opioidais ir (arba) kitų centrinę nervų sistemą slopinančių vaistinių preparatų, nustatyta kvėpavimo nepakankamumo, komos ir mirties atvejų. Pregabalinas, manoma, sustiprina oksikodono sukeltą pažintinės ir motorinės funkcijų sutrikimą.

#### Sąveika ir senyvi pacientai

Farmakodinaminės sąveikos tyrimai su senyvais savanoriais neatlikti. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

#### Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nustatyta, kad pregabalinas prasiskverbia per žiurkių placentą (žr. 5.2 skyrių). Pregabalinas taip pat gali prasiskverbti per žmogaus placentą.

#### Sunkios įgimtos formavimosi ydos

Šiaurės šalių stebėjimo tyrimo, atlikto su daugiau nei 2 700 nėščiųjų, kurioms per pirmąjį nėštumo trimestrą buvo skiriama pregabalino, duomenimis sunkių įgimtų formavimosi ydų (IFY) paplitimas vaikų populiacijoje (gyvų ar negyvų gimusių vaikų), paveiktoje pregabalino, yra didesnis, palyginti su populiacija, kuri nebuvo paveikta (atitinkamai 5,9 % ir 4,1 %).

IFY rizika vaikų populiacijoje, pirmąjį trimestrą paveiktoje pregabalino, buvo šiek tiek didesnė, palyginti su nepaveikta populiacija (koreguotas paplitimo rodiklis ir 95 % pasikliautinis intervalas: 1,14 (0,96–1,35)) ir palyginti su populiacija, paveikta lamotrigino (1,29 (1,01–1,65)) arba duloksetino (1,39 (1,07–1,82)).

Atlikus konkrečių formavimosi ydų analizę, buvo nustatyta didesnė nervų sistemos, akių, veido ir burnos (vilko gomurys, kiškio lūpa), šlapimo takų ir genitalijų formavimosi ydų rizika, bet skaičiai buvo nedideli, o skaičiavimai netikslūs.

Linefor nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus (jei laukiama nauda motinai aiškiai persveria galimą riziką vaisiui).

#### Žindymas

Pregabalinas išsiskiria į moters pieną (žr. 5.2 skyrių). Pregabalino poveikis naujagimiams / kūdikiams nežinomas. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą pregabalinu.

## Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie pregabalino poveikį moters vaisingumui nėra.

Klinikinio tyrimo, pregabalino poveikiui spermos judrumui iširti, metu sveiki tiriamieji vyrai vartojo iki 600 mg pregabalino dozės per parą. Po 3 gydymo mėnesių poveikio spermos judrumui nebuvo.

Vaisingumo tyrimai su žiurkių patelėmis parodė nepageidaujamą poveikį reprodukcijai. Vaisingumo tyrimai su žiurkių patiniais parodė nepageidaujamą poveikį reprodukcijai ir vystymuisi. Klinikinė šių reiškinių reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Linefor gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Linefor gali sukelti galvos svaigulį ir mieguistumą, todėl gali daryti poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientą reikia įspėti, kad nevairuotų automobilio, nevaldytų sudėtingų mechanizmų ar nedirbtų kitų pavojingų darbų tol, kol nepaaiškės, ar šis vaistinis preparatas veikia jo gebėjimą vykdyti tokią veiklą.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Pregabalino klinikinių tyrimų programoje dalyvavo daugiau kaip 8900 pacientų, vartojusių pregabalina. Iš jų daugiau kaip 5600 pacientų dalyvavo dvigubai aklu būdu atliktame placebo kontroliuojamajame tyrime. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigulys ir mieguistumas. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo silpnos ir vidutinio stiprumo. Visų kontroliuojamųjų tyrimų metu dėl nepageidaujamų reakcijų tyrimą turėjo nutraukti 12 % pacientų, vartojusių pregabalina, ir 5 % pacientų, vartojusių placebo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas pregabalino vartojimas, galvos svaigulys ir mieguistumas.

Nepageidaujamas poveikis, kuris pasireiškė dažniau nei placebo vartojusiems ir daugiau nei vienam pacientui, 2 lentelėje išvardytas pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Išvardytos nepageidaujamos reakcijos gali būti susijusios su gretutine liga ir (arba) kartu vartojamais vaistiniais preparatais.

Gydant nugaros smegenų traumas sukeltą centrinę neuropatinę skausmą, apskritai dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, CNS nepageidaujamų reakcijų ir ypač mieguistumas (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatytos papildomos reakcijos išvardytos toliau kursyvu.

#### **2 lentelė. Pregabalino sukeltos nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Dažni	Nazofaringitas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	Neutropenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni	<i>Padidėjęs jautrumas</i>
Reti	<i>Angioneurozinė edema, alerginė reakcija</i>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni	Apetito padidėjimas
Nedažni	Anoreksija, hipoglikemija

<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Euforinė nuotaika, sumišimas, dirglumas, orientacijos sutrikimas, nemiga, lytinio potraukio sumažėjimas
Nedažni	Haliucinacijos, panikos priepuolis, nerimastingumas, sujaudinimas, depresija, prislėgta nuotaika, pakili nuotaika, <i>agresija</i> , nuotaikų kaita, asmenybės jausmo netekimas, sunkumas rasti tinkamus žodžius, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio padidėjimas, orgazmo nebuvimas, apatija
Reti	Dizinhibicija, savižudiškas elgesys, mintys apie savižudybę
Dažnis nežinomas	<i>Priklausomybė nuo vaistinio preparato</i>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas
Dažni	Ataksija, koordinacijos sutrikimas, drebulys, artikuluotos kalbos sutrikimas, amnezija, atminties sutrikimas, dėmesio sutrikimas, parestezija, hipoestezija, sedacija, pusiausvyros sutrikimas, letargija
Nedažni	Apalpinimas, stuporas, mioklonija, <i>sąmonės netekimas</i> , padidėjęs psichomotorinis aktyvumas, diskinezija, pozicinis svaigulys, intencinis (veiksmo) drebulys, nistagmas, pažinimo sutrikimas, <i>psichikos sutrikimas</i> , kalbos sutrikimas, hiporefleksija, hiperestezija, deginimo pojūtis, skonio netekimas, <i>negalavimas</i>
Reti	<i>Traukuliai</i> , uoslės iškrypimas, hipokinezija, rašymo sutrikimas, parkinsonizmas
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažni	Matymas lyg pro miglą, dvejinimasis akyse
Nedažni	Periferinio regėjimo nebuvimas, regėjimo sutrikimas, akies patinimas, regėjimo lauko defektas, regėjimo aštrumo sumažėjimas, akies skausmas, regėjimo silpnumas, fotopsija, akies džiūvimas, sustiprėjęs ašarojimas, akies dirginimas
Reti	<i>Apakimas, keratitas</i> , oscilopsija, regėjimo sodrumo pojūčio sutrikimas, vyzdžio išsiplėtimas, žvairumas, regėjimo ryškumas
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Dažni	Galvos svaigimas ( <i>vertigo</i> )
Nedažni	Padidėjęs klausos aštrumas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Nedažni	Tachikardija, I laipsnio atrioventrikulinė blokada, sinusinė bradikardija, <i>stazinis širdies nepakankamumas</i>
Reti	<i>QT pailgėjimas</i> , sinusinė tachikardija, sinusinė aritmija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Nedažni	Hipotenzija, hipertenzija, kraujo samplūdis į veidą, paraudimas, galūnių atšalimas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Nedažni	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies paburkimas, rinitas, knarkimas, nosies džiūvimas
Reti	<i>Plaučių edema</i> , spaudimo pojūtis gerklėje
Dažnis nežinomas	Kvėpavimo slopinimas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Dažni	Vėmimas, <i>pykinimas</i> , vidurių užkietėjimas, <i>viduriavimas</i> , dujų kaupimasis virškinimo trakte, pilvo išsipūtimas, burnos džiūvimas
Nedažni	Gastroezofaginio reflukso liga, smarkesnis seilėtekis, burnos hipestezija
Reti	Ascitas, pankreatitas, <i>liežuvio patinimas</i> , rijimo sutrikimas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*
Reti	Gelta



Labai reti	Kepenų nepakankamumas, hepatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Nedažni	Papulinis išbėrimas, dilgėlinė, pernelyg stiprus prakaitavimas, <i>niežėjimas</i>
Reti	<i>Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas</i> , šaltas prakaitas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	Raumenų mėšlungis, sąnarių skausmas, nugaros skausmas, galūnių skausmas, kaklo spazmas
Nedažni	Sąnarių patinimas, raumenų skausmas, raumenų trūkčiojimas, kaklo skausmas, raumenų sąstingis
Reti	Rabdomiolizė
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Nedažni	Šlapimo nelaikymas, šlapinimosi sutrikimas
Reti	Inkstų funkcijos nepakankamumas, oligurija, <i>šlapimo susilaikymas</i>
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Dažni	Erekcijos sutrikimas
Nedažni	Lytinės funkcijos sutrikimas, uždelsta ejakuliacija, mėnesinių sutrikimas, krūtų skausmas
Reti	Amenorėja, išskyros iš krūties, krūtų padidėjimas, <i>ginekomastija</i>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni	Periferinė edema, edema, eisenos sutrikimas, pargriuvimas, apsvaigimo pojūtis, negalavimas, nuovargis
Nedažni	Generalizuota edema, <i>veido edema</i> , spaudimo pojūtis krūtinėje, skausmas, karščiavimas, troškulys, šaltkrėtis, astenija
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Svorio padidėjimas
Nedažni	Kreatinfosfokinazės, gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, svorio sumažėjimas
Reti	Leukocitų kiekio kraujyje sumažėjimas

\*Alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas.

Nutraukus trumpalaikį ir ilgalaikį gydymą pregabalinu, nustatyta nutraukimo simptomų atvejų. Pranešta apie tokius simptomus: nemigą, galvos skausmą, pykinimą, nerimą, viduriavimą, gripo sindromą, traukulius, nervingumą, depresiją, savižudiškas mintis, skausmą, pernelyg stiprų prakaitavimą ir svaigulį. Šie simptomai gali rodyti priklausomybę nuo vaistinio preparato. Pacientui reikia pasakyti apie tai prieš pradėdant gydymą. Duomenys rodo, kad ilgalaikio vartojimo nutraukimo simptomų pasireiškimo dažnis ir sunkumas gali priklausyti nuo pregabalino dozės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Vaikų populiacija

Pregabalino saugumo pobūdis, stebėtas penkiuose vaikų tyrimuose su pacientais, turinčiais dalinių traukulių su antrine generalizacija arba be jos (12 savaičių veiksmingumo ir saugumo tyrime su 4-16 metų amžiaus pacientais, n = 295; 14 parų trukmės veiksmingumo ir saugumo tyrime su pacientais, kurių amžius buvo nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 4 metų, n = 175; farmakokinetikos ir toleravimo tyrime, n = 65 ir dviejuose 1 metų trukmės atvirajame saugumo stebėjimo tyrimuose, n = 54 ir n=431), buvo panašus kaip ir stebėtasis suaugusiųjų, sergančių epilepsija, tyrimuose. Pregabalino skyrimo 12 savaičių trukmės tyrime dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo mieguistumas, karščiavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apetito padidėjimas, kūno svorio padidėjimas ir nazofaringitas. Pregabalino skyrimo 14 parų trukmės tyrime dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo mieguistumas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir karščiavimas (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

## **4.9 Perdozavimas**

Stebėjimo tyrimų po vaistinio preparato patekimo į rinką duomenimis, perdozavus pregabalino, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas, sumišimo būklė, sujaudinimas ir nerimastingumas. Taip pat gauta pranešimų apie traukulius.

Retais atvejais buvo pranešta apie komos atvejus.

Perdozavus pregabalino, reikia gydyti bendromis palaikomosiomis priemonėmis ir, jeigu reikia, dialize (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė - antiepilepsiniai preparatai, kiti antiepilepsiniai preparatai, ATC kodas - N03AX16.

Veiklioji medžiaga pregabalinas yra gama aminosviesto rūgšties analogas [(S)-3-(aminometil)-5-metilheksanoinė rūgštis].

#### Veikimo mechanizmas

Pregabalinas jungiasi prie įtampos reguliuojamų kalcio kanalų pagalbinio subvieneto ( $\alpha_2 - \delta$  baltymo) centrinėje nervų sistemoje.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Neuropatinis skausmas

Vaistinio preparato veiksmingumas nustatytas diabetinės neuropatijos, poherpetinės neuralgijos ir nugaros smegenų traumos klinikinių tyrimų metu. Veiksmingumas kitokio neuropatinio skausmo atvejais netirtas.

Pregabalinas tirtas 10 kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu vaistinį preparatą vartojant du kartus per parą iki 13 savaičių ir vaistinį preparatą vartojant tris kartus per parą iki 8 savaičių. Apskritai vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jį dozuojant du kartus ir tris kartus per parą buvo panašus.

Klinikinių tyrimų, trukusių iki 12 savaičių, metu ir periferinio, ir centrinio neuropatinio skausmo atvejais po 1 savaitės skausmas sumažėjo ir šis sumažėjimas išsilaikė visą gydymo laikotarpį.

Kontroliuojamųjų klinikinių periferinio neuropatinio skausmo tyrimų metu 35 % pregabalina ir 18 % placebo vartojusių pacientų skausmas sumažėjo 50 % pagal skausmo skalę. Tarp pacientų, kuriems mieguistumas nepasireiškė, 33 % pregabalina ir 18 % placebo vartojusių pacientų būklė pagerėjo. Skausmas sumažėjo 48 % pregabalina ir 16 % placebo vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė mieguistumas.

Kontroliuojamų klinikinių centrinio neuropatinio skausmo tyrimų metu 22 % pregabalina ir 7 % placebo vartojusių pacientų skausmas sumažėjo 50 % pagal skausmo skalę.

### Epilepsija

Papildomas gydymas

Pregabalinas tirtas 3 kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose 12 savaičių vaistinių preparatą vartojant du kartus per parą arba tris kartus per parą. Apskritai vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jį dozuojant du kartus ir tris kartus per parą buvo panašus.

Traukuliai suretėjo pirmąjį gydymo savaitę.

### Vaikų populiacija

Pregabalino, kaip papildomo jaunesnių nei 12 metų vaikų ir paauglių epilepsijos gydymo, veiksmingumas ir saugumas neištirti. Nepageidaujami reiškiniai, stebėti farmakokinetikos ir toleravimo tyrime, kuriame dalyvavusių pacientų amžius buvo nuo 3 mėnesių iki 16 metų (n = 65) ir turėjo dalinių traukulių, buvo panašūs kaip ir stebėtieji suaugusiųjų populiacijoje. 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo su 295 pacientais vaikais, kurių amžius nuo 4 iki 16 metų, ir 14 parų trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo su 175 pacientais vaikais, kurių amžius nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 4 metų, atliktų siekiant įvertinti papildomo gydymo pregabaliniu, gydant dalinius traukulius, veiksmingumą ir saugumą, bei dviejų 1 metų trukmės atvirųjų saugumo stebėjimo tyrimų, kuriuose atitinkamai dalyvavo 54 ir 431 epilepsija sergantis pacientas nuo 3 mėnesių iki 16 metų amžiaus, rezultatai rodo, kad nepageidaujami karščiavimo ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos reiškiniai buvo stebimi dažniau nei suaugusių pacientų, sergančių epilepsija, tyrimuose (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime pacientai vaikai (nuo 4 iki 16 metų amžiaus) buvo paskirti į pregabalino 2,5 mg/kg per parą (maksimali dozė – 150 mg per parą), pregabalino 10 mg/kg per parą (maksimali dozė – 600 mg per parą) arba placebo grupę. Pacientų dalis, kuriems dalinių traukulių, vertinant pagal pradinį rodiklį, sumažėjo bent 50 %, buvo: pregabalino 10 mg/kg per parą grupėje – 40,6 % pacientų (p = 0,0068, palyginus su placebo poveikiu); pregabalino 2,5 mg/kg per parą grupėje – 29,1 % pacientų (p = 0,2600, palyginus su placebo poveikiu); placebo grupėje – 22,6 % pacientų.

14 parų trukmės placebo kontroliuojamame tyrime pacientai vaikai (nuo 1 mėnesio iki jaunesnio kaip 4 metų amžiaus) buvo paskirti į 7 mg/kg per parą pregabalino, 14 mg/kg per parą pregabalino arba placebo grupes. 24 valandų trukmės laikotarpiu traukulių dažnio mediana prieš tyrimą ir paskutinio vizito metu atitinkamai buvo tokia: 4,7 ir 3,8 grupėje, kurioje skirta pregabalino 7 mg/kg per parą; 5,4 ir 1,4 grupėje, kurioje skirta pregabalino 14 mg/kg per parą, bei 2,9 ir 2,3 placebo grupėje. Pregabalino 14 mg/kg per parą dozė reikšmingai sumažino logaritmiškai transformuotą dalinių traukulių dažnį, palyginti su placebo (p = 0,0223); pregabalino 7 mg/kg per parą dozės grupėje pagerėjimo, palyginti su placebo, nenustatyta.

12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu 219 tiriamųjų (amžius nuo 5 iki 65 metų, iš kurių 66 buvo nuo 5 iki 16 metų), kuriems pasireiškia pirminių generalizuotų toninių kloninių (PGTK) traukulių priepuolių, buvo suskirstyti į pregabalino 5 mg/kg per parą (maksimali paros dozė – 300 mg), 10 mg/kg per parą (maksimali paros dozė – 600 mg) arba placebo grupes papildomam gydymui. 5 mg/kg pregabalino per parą grupėje tiriamųjų, kuriems PGTK priepuolių dažnis sumažėjo 14 bent 50 %, dalis buvo 41,3 %, 10 mg/kg pregabalino per parą grupėje – 38,9 %, o placebo grupėje – 41,7 %.

### Monoterapija (pacientams, kuriems liga diagnozuota pirmą kartą)

Atliktas vienas kontroliuojamasis klinikinis pregabalino tyrimas, kurio metu 56 savaites buvo vartota vaistinio preparato dozė du kartus per parą. Pregabalinas nepasiekė ne mažesnio veiksmingumo už lamotriginą rodiklio pagal 6 mėnesių laikotarpį be priepuolių. Pregabalino ir lamotrigino saugumas buvo panašus ir abu vaistiniai preparatai buvo gerai toleruojami.

### Generalizuoto nerimo sutrikimas

Atlikti 6 kontroliuojamieji 4-6 savaičių trukmės pregabalino tyrimai, 8 savaičių trukmės tyrimas su senyvais žmonėmis ir ilgalaikis atkryčio profilaktikos tyrimas, kurio metu dvigubai aklu būdu parinkti pacientai 6 mėnesius dalyvavo atkryčio profilaktikos fazėje.

1 savaitę stebėtas GNS simptomų palengvėjimas pagal Hamiltono nerimo vertinimo skalę (angl. *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*).

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (4-8 savaičių trukmės) duomenimis, 52 % pregabaliniu gydytų pacientų ir 38 % placebo vartojusių pacientų pagal HAM-A skalę galutinio įvertinimo metu nustatytas 50 % pagerėjimas, lyginant su būkle, buvusia prieš tyrimą.

Kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, miglotas matymas, kuris dažniausiai išnykdavo toliau vartojant vaistinį preparatą, nustatytas dažniau pregabaliniu gydytiems pacientams, nei vartojusiems placebo. Kontroliuojamųjų tyrimų metu oftalmologiniai tyrimai (įskaitant regėjimo aštrumo nustatymą, įprastinį regėjimo lauko tyrimą, akių dugno apžiūrą per išplėstus vyzdžius) atlikti 3600 pacientų. Regėjimo aštrumas sumažėjo 6,5 % pregabaliniu gydytų pacientų ir 4,8 % placebo vartojusių pacientų. Regėjimo lauko pokyčių nustatyta 12,4 % pregabaliniu gydytų pacientų ir 11,7 % placebo vartojusių pacientų. Akių dugno pokyčių nustatyta 1,7 % pregabaliniu gydytų pacientų ir 2,1 % placebo vartojusių pacientų.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Pregabalino pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetika yra tokia pati ir sveikų savanorių, ir epilepsija sergančių pacientų, kurie vartoja antiepilepsinius vaistinius preparatus, ir pacientų, kuriuos vargina lėtiniai skausmai, organizme.

### Absorbcija

Nevalgius išgertas pregabalinas greitai absorbuojasi, didžiausia koncentracija susidaro po vienos valandos suvartojus ir vienkartinę, ir vartojant kartotines dozes. Išgerto pregabalino bioprieinamumas yra  $\geq 90$  % ir nepriklauso nuo dozės. Geriant kartotines dozes, pusiausvyrinė koncentracija susidaro tarp 24 ir 48 valandų. Su maistu vartojamo pregabalino absorbcijos greitis sulėtėja, dėl to maždaug 25-30 % sumažėja  $C_{max}$  ir maždaug 2,5 valandos prailgėja  $t_{max}$ . Tačiau pregabalina vartojant su maistu absorbcijos apimties pakitimas nėra kliniškai reikšmingas.

### Pasiskirstymas

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, pelių, žiurkių ir beždžionių organizmuose pregabalinas prasiskverbia per hematoencefalinį barjerą. Nustatyta, kad pregabalinas prasiskverbia per žiurkių placenta ir patenka į žindančių žiurkių piena. Tariamasis išgerto pregabalino pasiskirstymo tūris žmonių organizme yra maždaug 0,56 l/kg. Pregabalinas nesijungia su plazmos baltymais.

### Biotransformacija

Pregabalinas žmonių organizme metabolizuojamas labai nedaug. Radioizotopais pažymėjus pregabalino dozę buvo nustatyta, kad maždaug 98 % jos išsiskiria su šlapimu nepakitusio pregabalino pavidalu. N-metilinto pregabalino darinys, kuris yra svarbiausias preparato metabolitas, sudaro maždaug 0,9 % suvartotos dozės. Ikiklinikiniais tyrimais nėra nustatyta, kad pregabalino S-enantiomeras racemizuojasi į R-enantiomerą.

### Eliminacija

Pregabalinas iš sisteminės kraujotakos pirmiausiai šalinamas per inkstus nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Pregabalino vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 6,3 valandos. Pregabalino plazmos klirensas ir inkstų klirensas yra tiesiogiai proporcingi kreatinino klirensui (žr. 5.2 skyrių, poskyrį „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, ir tiems, kuriems atliekama hemodializė, reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių, 1 lentelę).

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Rekomenduojamomis paros dozėmis vartojamo pregabalino farmakokinetika yra linijinė. Farmakokinetikos pokyčiai įvairių asmenų organizme yra nedideli (< 20 %). Kartotinių dozių farmakokinetiką galima nuspėti remiantis duomenimis atlikus vienkartinės dozės tyrimus. Todėl įprastine tvarka tirti pregabalino koncentraciją plazmoje nereikia.

### Lytis

Klinikinių tyrimų duomenimis, lytis kliniškai svarbios įtakos pregabalino plazmos koncentracijai neturi.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pregabalino klirensas yra tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui. Taip pat pregabalinas efektyviai šalinamas iš plazmos hemodializės metu (po 4 valandų hemodializės pregabalino koncentracija plazmoje sumažėja maždaug 50 %). Išsiskyrimas per inkstus yra pagrindinis šalinimo būdas, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia sumažinti dozę, o po hemodializės ją padidinti (žr. 4.2 skyrių, 1 lentelę).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Specialių farmakokinetikos tyrimų, esant sutrikusiai kepenų veiklai, neatlikta. Pregabalinas nežymiai metabolizuojamas, ir išskiriamas su šlapimu daugiausia nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, todėl manoma, kad pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, pregabalino koncentracija plazmoje labai nepakis.

### Vaikų populiacija

Pregabalino farmakokinetika buvo įvertinta atliekant farmakokinetikos ir toleravimo tyrimą ir ištyrus epilepsija sergančius vaikus (amžiaus grupės: 1–23 mėnesiai, 2–6 metai, 7–11 metų ir 12–16 metų), vartojusius 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg ir 15 mg/kg kūno svorio per parą dozes.

Vaikams išgėrus pregabalino nevalgius, apskritai, laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje, buvo panašus visose amžiaus grupėse – nuo 0,5 val. iki 2 val. po dozės suvartojimo.

Didinant dozę, pregabalino  $C_{max}$  ir AUC rodikliai didėjo linijiniu būdu kiekvienoje amžiaus grupėje. Vaikų, sveriančių mažiau nei 30 kg, AUC buvo 30 % mažesnis dėl šiems pacientams 43 % padidėjusio pagal kūno svorį koreguoto klirenso, palyginus su pacientais, sveriančiais  $\geq 30$  kg.

Vaikams iki 6 metų pregabalino galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 3–4 val., o 7 metų ir vyresniems vaikams – 4–6 val.

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kreatinino klirensas buvo reikšmingas išgerto pregabalino klirenso kovariantas, o kūno svoris buvo reikšmingas išgerto pregabalino tariamo pasiskirstymo tūrio kovariantas, o šie ryšiai vaikų ir suaugusių populiacijose buvo panašūs.

Jaunesniems nei 3 mėnesių pacientams pregabalino farmakokinetika nebuvo tirta (žr. 4.2, 4.8 ir 5.1 skyrius).

### Senyvi pacientai

Manoma, kad pregabalino klirensas mažėja senstant. Išgerto pregabalino klirenso sumažėjimas atitinka kreatinino klirenso mažėjimą senstant. Pregabalino dozę gali prireikti mažinti pacientams, kurių inkstų veikla senstant susilpnėja (žr. 4.2 skyrių, 1 lentelę).

### Žindančios motinos

150 mg pregabalino, skiriamo kas 12 valandų (300 mg paros dozė), farmakokinetika buvo įvertinta ištyrus 10 žindančių moterų, praėjus mažiausiai 12 savaičių po gimdymo. Žindymas neturėjo poveikio pregabalino farmakokinetikai arba turėjo tik nedidelį poveikį. Pregabalinas išsiskyrė į moters pieną, kur nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė jo koncentracija sudarė maždaug 76 % moters

plazmoje nustatomos koncentracijos. Apskaičiuota dozė naujagimiui, gaunama su motinos pienu (skaičiuojant, kad vidutiniškai pieno per parą suvartojama 150 ml/kg), kai motina vartoja 300 mg per parą arba didžiausią 600 mg dozę per parą, atitinkamai yra 0,31 mg/kg arba 0,62 mg/kg per parą. Šios apskaičiuotosios dozės sudaro maždaug 7 % bendros motinos suvartotos paros dozės, skaičiuojant mg/kg.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų saugumo tyrimų su gyvūnais duomenimis, pregabalinas gerai toleruojamas duodant kliniškai veiksmingas dozes. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenimis, pasireiškė poveikis CNS, įskaitant aktyvumo sumažėjimą arba padidėjimą ir ataksiją. Padažnėjusi tinklainės atrofija paprastai buvo stebima senesnėms žiurkėms albinosėms po ilgalaikės pregabalino ekspozicijos, kuri  $\geq 5$  kartų didesnė už vidutinę žmogaus organizmo ekspoziciją vartojant didžiausią rekomenduojamą gydomąją dozę.

Pregabalinas neveikia teratogeniškai pelėms, žiurkėms ar triušiams. Toksinis poveikis žiurkių ir triušių patelių vaisiams pasireiškė tik tada, kai gyvūnų organizmo ekspozicija buvo gerokai didesnė nei rekomenduojama ekspozicija žmogui. Prenatalinių ir postnatalinių toksinio poveikio tyrimų duomenimis, žiurkių palikuonims toksinį poveikį sukėlė  $> 2$  kartų didesnės dozės nei didžiausia rekomenduojama žmogui.

Nepageidaujamas poveikis žiurkių patinų ir patelių vislumui pastebėtas tik tada, kai ekspozicija pakankamai viršijo gydomąją ekspoziciją. Nepageidaujamas poveikis žiurkių patinų reprodukcijos organams ir spermoms rodmenims buvo grįžtamas ir pasireiškė tik tada, kai ekspozicija pakankamai viršijo gydomąją ekspoziciją, arba buvo susijęs su savaiminiais degeneraciniais žiurkių patinų reprodukcijos organų procesais. Todėl manoma, kad tokio poveikio klinikinė reikšmė yra maža arba jis neturi klinikinės reikšmės.

Atlikus seriją tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, nustatyta, kad pregabalinas genotoksinio poveikio neturi.

Su žiurkėmis ir pelėmis atlikti dvejų metų trukmės pregabalino kancerogeninio poveikio tyrimai. Žiurkėms, kurioms vaistinio preparato ekspozicija buvo iki 24 kartų didesnė už vidutinę žmogaus organizmo ekspoziciją vartojant gydomąją 600 mg per parą dozę, auglių nenustatyta. Pelėms, kurioms vaistinio preparato ekspozicija buvo maždaug tokia pati, kaip ir vidutinė, auglių nebuvo nustatyti dažniau, tačiau esant didesnei ekspozicijai padažnėjo hemangiosarkomų. Pregabalino sukeliama auglių ne genotoksinis atsiradimo būdas susijęs su trombocitų pakitimais ir su endotelio ląstelių proliferacija. Trumpalaikių ir nedaugelio ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, žiurkėms ir žmonėms minėti trombocitų pakitimai nepasireiškė.

Toksinio poveikio pobūdis nesubrendusioms ir suaugusioms žiurkėms buvo toks pat. Tačiau jaunėms žiurkėms yra jautresnės. Esant terapinei ekspozicijai pasireiškė padidėjusio CNS aktyvumo klinikiniai požymiai, bruksizmas bei kai kurie augimo pokyčiai (trumpalaikis svorio augimo sulėtėjimas). Poveikis rujos ciklui buvo stebimas esant 5 kartus didesnei ekspozicijai už terapinę žmogaus organizme. 1-2 savaites po vaistinio preparato pavartojimo, esant  $> 2$  kartus didesnei už gydomąją žmogaus organizme ekspozicijai, jaunėms žiurkėms buvo susilpnėjęs atsakas į gąsdinantį garsą. Praėjus devynioms savaitėms po ekspozicijos toks poveikis daugiau nebesireiškė.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys  
Laktozė monohidratas  
Kukurūzų krakmolai  
Talkas

#### Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Želatina

#### Spaustuviniai dažai

45 % šelako glazūra etanolyje  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis  
Amonio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Linefor 75 mg kietosios kapsulės supakuotos aliuminio//skaidraus PVC/PVDC lizdinėse plokštelėse.

Linefor tiekiamas pakuotėmis po 14, 21, 28, 56, 60 ar 84 kietąsias kapsules.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Lenkija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

#### 75 mg

LT/1/17/4089/001 – N14  
LT/1/17/4089/002 – N21  
LT/1/17/4089/003 – N56  
LT/1/17/4089/004 – N60  
LT/1/17/4089/005 – N84  
LT/1/17/4089/011 – N28

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2017 m. birželio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data 2021 m. gruodžio 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2024 m. balandžio 22 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>