

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Linefor 75 mg cietās kapsulas

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Linefor 75 mg cietās kapsulas

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra cietā kapsula satur 27 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Linefor 75 mg: Želatīna cietās kapsulas ar uzdruku "75" uz balta korpusa un ar sarkanbrūnu vāciņu, satur baltu vai gandrīz baltu pulveri vai nedaudz sablīvētus aglomerātus. Kapsulas izmērs ir Nr. 3.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

##### Neiropātiskas sāpes

Linefor indicēts perifēru un centrālu neiropātisku sāpju ārstēšanai pieaugušajiem.

##### Epilepsija

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

##### Ģeneralizēta trauksme

Linefor indicēts ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai pieaugušajiem.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Ieteicamā deva ir no 150 līdz 600 mg dienā, ko daļa divās vai trīs lietošanas reizēs.

##### *Neiropātiskas sāpes*

Ārstēšanu ar pregabalīnu var sākt ar 150 mg dienā, dalot divās vai trīs reizes devās.

Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesamības pēc 3 līdz 7 dienu perioda devu var palielināt līdz 300 mg dienā, un, ja nepieciešams, līdz maksimālajai devai 600 mg dienā pēc vēl 7 dienu perioda.

##### *Epilepsija*

Ārstēšanu ar pregabalīnu var sākt ar 150 mg dienā, dalot divās vai trīs reizes devās.

Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesamības pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas var parakstīt maksimālo devu 600 mg dienā.

Ģeneralizēta trauksme

Deva ir no 150 līdz 600 mg dienā, dalot divās vai trīs reizes devās. Regulāri atkārtoti jāvērtē ārstēšanas nepieciešamība.

Ārstēšanu ar pregabalīnu var sākt ar 150 mg dienas devu. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesamības pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 300 mg dienā. Vēl pēc nedēļas devu var palielināt līdz 450 mg dienā. Vēl pēc nedēļas var parakstīt maksimālo devu 600 mg dienā.

Pregabalīna lietošanas pārtraukšana

Saskaņā ar pieņemto klīnisko praksi, ja pregabalīna lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, samazinot zāļu devu vismaz 1 nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pregabalīns tiek izvadīts no sistēmiskās asinsrites galvenokārt caur nierēm nemainītā formā. Pregabalīna klirens ir tieši proporcionāls kreatinīna klirensam (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāsamazina individuāli atkarībā no kreatinīna klirensa ( $CL_{cr}$ ), kā norādīts 1. tabulā, izmantojot šādu formulu:

$$CL_{cr} (ml/min) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{vecums (gados)}] \times \text{svars (kg)}}{\text{kreatinīna līmenis seruma } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pacientēm})$$

Pregabalīns tiek efektīvi izvadīts no plazmas ar hemodialīzi (50% zāļu 4 stundās). Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, pregabalīna dienas deva jāpielāgo atkarībā no nieru funkcionālā stāvokļa. Papildus dienas devai uzreiz pēc katras 4 stundu hemodialīzes procedūras jālieto papildu deva (skatīt 1. tabulu).

**1. tabula. Pregabalīna devas pielāgošana atkarībā no nieru darbības**

Kreatinīna klirens ( $CL_{cr}$ ) (ml/min)	Pregabalīna kopējā dienas deva *		Lietošanas shēma
	Sākumdeva (mg dienā)	Maksimālā deva (mg dienā)	
$\geq 60$	150	600	BID vai TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID vai TID
$\geq 15 - < 30$	25-50	150	Vienu reizi dienā vai BID
$< 15$	25	75	Vienu reizi dienā
Papildu deva pēc hemodialīzes (mg)			
	25	100	Viena atsevišķa deva <sup>+</sup>

TID = trīs reizes devās

BID = divās reizes devās

\* Lai noskaidrotu reizes devu miligramos, kopējā dienas deva (mg dienā) jādalā reizes devās, kā norādīts lietošanas shēmā.

<sup>+</sup> Papildu deva ir viena atsevišķa deva, kuru lieto papildus dienas devai.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pregabalīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem un pusaudžiem (12-17 gadu vecumā), nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem vajākas nieru darbības dēļ var būt nepieciešama mazāka pregabalīna deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Linefor var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.  
Linefor 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**

##### Pacienti ar cukura diabētu

Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi tiem cukura diabēta slimniekiem, kuriem pregabalīna lietošanas laikā palielinās ķermeņa masa, var būt nepieciešama hipoglikemizējošo līdzekļu devas pielāgošana.

##### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot angioedēmas gadījumus. Ja rodas angioedēmas simptomi, piemēram, sejas, mutes apvidus vai augšējo elpceļu pietūkums, pregabalīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

##### Smagas ādas nevēlamas blakusparādības

Retos gadījumos saistībā ar pregabalīna lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, to vidū Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kas var būt bīstamas dzīvībai vai letālas. Zāļu parakstīšanas laikā pacientiem jāpastāsta par pazīmēm un simptomiem un stingri 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 psihiski traucējumi

Pregabalīna lietošana bijusi saistīta ar reiboni un miegainību, kas gados vecākiem cilvēkiem var pieaugt nejaušu traumu rašanās (krišanas dēļ) biežums. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi arī par samaņas zudumu, apjukumu un psihiskiem traucējumiem. Tāpēc pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, līdz viņi iepazīnuši zāļu iespējamo iedarbību.

##### Ar redzi saistīta ietekme

Kontrolētos pētījumos par redzes miglošanos ziņoja vairāk to pacientu, kuri saņēma pregabalīna terapiju, nekā pacienti, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu, turpinot terapiju, šī parādība izzuda. Klīniskajos pētījumos, kuros tika veikti oftalmoloģiski izmeklējumi, redzes asuma samazināšanās un redzes lauka izmaiņu sastopamība ar pregabalīnu ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem, bet fundoskopisko izmaiņu sastopamība bija lielāka ar placebo ārstētiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arī pēcregistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar redzi, ieskaitot redzes zudumu, redzes miglošanos vai citām redzes asuma izmaiņām, no kurām daudzas bija pārejošas.

Pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas šie redzes simptomi var izzust vai mazināties.

##### Nieru mazspēja

Saņemti ziņojumi par nieru mazspēju, un dažos gadījumos pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas šī blakusparādība izzuda.

##### Vienlaikus lietoto pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšana

Dati par vienlaikus lietoto pretepilepsijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanu, lai pārietu uz monoterapiju ar pregabalīnu, ja pregabalīna pievienošanu terapijai panākta krampju kontrole, nav pietiekami.

Sastrēguma sirds mazspēja

Pēcreģistrācijas perioda ziņojumos dažiem pacientiem, kuri lietoja pregabalīnu, novērota sastrēguma sirds mazspēja. Šīs reakcijas tika novērotas galvenokārt gados vecākiem pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, kuri pregabalīnu lietoja neiropatiskas indikācijas gadījumā. Pregabalīns šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Pregabalīna lietošanas pārtraukšana var izraisīt šo reakciju izzušanu.

Muguras smadzeņu bojājumu izraisītu centrālu neiropatisku sāpju ārstēšana

Ārstējot muguras smadzeņu bojājuma izraisītas centrālas neiropatiskas sāpes, palielinājās visu blakusparādību, ar centrālo nervu sistēmu saistīto blakusparādību un īpaši miegainības sastopamība. Tas var būt saistīts ar šādos gadījumos nepieciešamo vienlaikus lietoto zāļu (piemēram, pret spasticitātes līdzekļu) aditīvo iedarbību. Tas jāņem vērā, parakstot pregabalīnu šī stāvokļa gadījumā.

Elpošanas nomākums

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

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Saņemti ziņojumi par pašnāvnieciskām domām un uzvedību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju gadījumā. Arī metaanalīze par pretepilepsijas līdzekļu randomizētiem, ar placebo kontrolētiem pētījumiem liecināja par nelielu paaugstinātu pašnāvniecisku domu un uzvedības risku. Šī riska mehānisms nav zināms. Pēcreģistrācijas periodā tika novēroti domu par pašnāvību un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumi pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Epidemioloģiskā pētījumā ar paškontroles pētījuma dizainu (personai salīdzinot ārstēšanas periodus ar periodiem bez ārstēšanas) pierādīts paaugstināts pašnāvnieciskas uzvedības rašanās un pašnāvības rezultātā iestājušās nāves risks pacientiem, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu.

Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja pacientam rodas domu par pašnāvību vai pašnāvnieciskas uzvedības pazīmes. Jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Ja rodas domas par pašnāvību vai pašnāvnieciska uzvedība, jāapsver pregabalīna terapijas pārtraukšana.

Kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas funkciju pavājināšanās

Ir pēcreģistrācijas ziņojumi par gadījumiem, kas saistīti ar kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas funkciju pavājināšanos (piemēram, zarnas obstrukciju, paralītisku zarnas nosprostošumu, aizcietējumu), ja pregabalīns lietots vienlaikus ar zālēm, kas var izraisīt aizcietējumu, piemēram, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļiem. Ja pregabalīns un opioīdi tiks lietoti kombinācijā, jāapsver profilaktiski pasākumi aizcietējuma novēršanai (īpaši sievietēm un gados vecākiem pacientiem).

Lietošana vienlaikus ar opioīdiem

Kad pregabalīns tiek parakstīts lietošanai vienlaikus ar opioīdiem, jāievēro piesardzība, jo ir CNS nomākuma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Gadījumu kontroles pētījumā par opioīdu lietotājiem, tiem pacientiem, kuri pregabalīnu lietoja vienlaikus ar opioīdiem, salīdzinājumā ar opioīdu monoterapiju bija lielāks opioīdu izraisītas nāves risks (korigētā riska attiecība [kRA] bija 1,68 [95% TI 1,19–2,36]). Šāds palielināts risks tika novērots, lietojot mazas pregabalīna devas (lietojot ≤ 300 mg, kRA bija 1,52 (95% TI 1,04–2,22), un bija nosliece uz lielāku risku, lietojot lielas pregabalīna devas (lietojot > 300 mg, kRA bija 2,51 [95% TI 1,24–5,06]).

Zāļu nepareiza, ļaunprātīga lietošana vai atkarība

Pregabalīns var izraisīt atkarību no zālēm, kas var rasties pēc terapeitisku devu lietošanas. Ir saņemti ziņojumi par zāļu ļaunprātīgu un nepareizu lietošanu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi vielu ļaunprātīga lietošana, var būt lielāks pregabalīna nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas un

atkarības risks, un šādiem pacientiem pregabalīns jālieto piesardzīgi. Pirms pregabalīna parakstīšanas rūpīgi jāizvērtē pacienta zāļu nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības risks.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar pregabalīnu, ir jānovēro, vai nerodas pregabalīna nepareizas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības simptomi, piemēram, tolerances attīstība, devas palielināšana un nepamatota vēlme lietot zāles.

#### Atcelšanas simptomi

Ir novēroti atcelšanas simptomi pēc īstermiņa un ilgtermiņa pregabalīna terapijas pārtraukšanas. Ir ziņots par šādiem simptomiem: bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, trauksme, caureja, gripas sindroms, nervozitāte, depresija, pašnāvības domas, sāpes, krampji, hiperhidroze un reibonis. Atcelšanas simptomu rašanās pēc pregabalīna lietošanas pārtraukšanas var liecināt par atkarību no zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients par to ir jāinformē terapijas sākumā. Ja pregabalīna lietošana jāpārtrauc, ieteicams to darīt pakāpeniski, vismaz vienas nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

#### Encefalopātija

Ziņots par encefalopātijas gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar blakus slimībām, kas var izraisīt encefalopātiju.

#### Sievietes ar reprodukcijas potenciālu/kontracepcija

Ja Linefor tiek lietots grūtniecības pirmajā trimestrī, tas vēl nedzimušajam bērnam var izraisīt būtiskus iedzimtus defektus. Grūtniecības laikā pregabalīna lietošana nav atļauta, ja vien mātes ieguvums nepārprotami neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm ar reprodukcijas potenciālu ārstēšanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Laktozes nepanesība

Linefor satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu pārmantotu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes un galaktozes malabsorbciju.

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

Tā kā pregabalīns tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu nepārveidotā formā, cilvēka organismā metabolizējas niecīgs tā daudzums (metabolītu formā urīnā konstatē <2% devas), *in vitro* tas nekavē zāļu metabolismu un nesaistās ar plazmas proteīniem, tad sagaidāms, ka tas neietekmēs citu zāļu farmakokinētiku un tā darbību neietekmēs citas zāles.

#### Pētījumi *in vivo* un populācijas farmakokinētiskā analīze

Atbilstoši šim pieņēmumam, pētījumos *in vivo* netika konstatēta klīniski nozīmīga farmakokinētiska pregabalīna mijiedarbība ar fenitoīnu, karbamazepīnu, valproiskābi, lamotrigīnu, gabapentīnu, lorazepāmu, oksikodonu vai etilspirtu. Populācijas farmakokinētiskā analīzē iegūtie dati liecināja, ka perorāliem pret diabēta līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem, fenobarbitālam, tiagabīnam un topiramātam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz pregabalīna klīrensu.

#### Perorālie kontraceptīvie līdzekļi, noretisterons un/vai etinilestradiols

Pregabalīna lietošana vienlaikus ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem - noretisteronu un/vai etinilestradiolu - neietekmēja nevienas pētītās vielas līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiku.

#### Centrālo nervu sistēmu ietekmējošas zāles

Pregabalīns var pastiprināt etilspirta un lorazepāma iedarbību.

Pēcreģistrācijas periodā tika saņemti ziņojumi par elpošanas mazspēju, komu un nāves gadījumiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lietojuši pregabalīnu un opioīdus un/vai citas centrālās nervu sistēmas (CNS) darbību nomācošas zāles. Pregabalīns varētu pastiprināt oksikodona izraisīto kognitīvo un galveno motorisko funkciju pavājināšanos.

#### Mijiedarbība un gados vecāki pacienti

Īpaši farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumi gados vecākiem brīvprātīgajiem nav veikti. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

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

Sievietēm ar reprodukcijas potenciālu ārstēšanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir atklāts, ka pregabalīns šķērso žurku placentu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīns var šķērsot cilvēka placentu.

##### Smagas iedzimtas anomālijas

Ziemeļeiropas valstīs notikušā novērojumu pētījumā par vairāk nekā 2700 pirmajā semestrī pregabalīna ietekmei pakļautām grūtniecībām ir novērots, ka salīdzinājumā ar grūtniecības laikā pregabalīna iedarbībai nepakļauto populāciju dzīvi vai nedzīvi dzimušo grūtniecības laikā šo zāļu iedarbībai pakļauto bērnu populācijā ir lielāka smagu iedzimtu anomāliju (SIA) sastopamība (4,1 % pret 5,9 %).

Grūtniecības pirmajā semestrī pregabalīna iedarbībai pakļautajā bērnu populācijā SIA risks bija nedaudz lielāks nekā tā iedarbībai nepakļautajā populācijā (korigētā sastopamības attiecība un attiecība 95 % ticamības intervālā bija 1,14 (0,96–1,35)), lamotrigīna iedarbībai pakļautajā populācijā (1,29 (1,01–1,65)) un duloksetīna iedarbībai pakļautajā populācijā (1,39 (1,07–1,82)).

Analizējot konkrētu anomāliju sastopamību, ir atklāts palielināts tādu anomāliju risks, kuras saistītas ar nervu sistēmu, acīm, sejas un mutes šķeltnes rašanos, kā arī ir palielināts urīnceļu un dzimumorgānu anomāliju risks, tomēr skaitļi bija mazi, un aprēķinu rezultāti neprecīzi.

Grūtniecības laikā Linefor nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība (ja ieguvums mātei pārliecinoši ir lielāks nekā potenciālais risks auglim).

##### Barošana ar krūti

Pregabalīns izdalās cilvēka pienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pregabalīna ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt pregabalīna terapiju jāpieņem, vērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

##### Fertilitāte

Klīniskie dati par pregabalīna ietekmi uz sieviešu fertilitāti nav pieejami.

Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīta pregabalīna ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu, klīniski veselīgiem vīriešiem tika ordinēts pregabalīns pa 600 mg dienā. Pēc 3 mēnešu lietošanas netika novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu.

Fertilitātes pētījumi ar žurku mātītēm liecināja par negatīvu ietekmi uz reprodukciju. Fertilitātes pētījumi ar žurku tēviņiem liecināja par 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

Linefor maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Linefor var izraisīt reiboni un miegainību, tādēļ tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekli, nestrādāt ar sarežģītiem mehānismiem un izvairīties no jebkādas riskantas darbības, kamēr nav zināms, kā šīs zāles ietekmē viņu spēju veikt šādas darbības.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pregabalīna klīniskās izpētes programmā piedalījās vairāk nekā 8900 ar pregabalīnu ārstēti pacienti, no kuriem vairāk par 5600 pacientu piedalījās dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos.

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija reibonis un miegainība. Blakusparādības parasti bija viegli vai mēreni izteiktas. Visos kontrolētos pētījumos blakusparādību dēļ no pētījuma izstājās 12% pregabalīnu lietojušo pacientu un 5% placebo saņēmušo pacientu. Biežākās blakusparādības, kuru dēļ terapija tika pārtraukta pregabalīna grupās, bija reibonis un miegainība.

2. tabulā norādītas visas nevēlamās blakusparādības, kādas pregabalīna lietotājiem novērotas biežāk nekā placebo grupā un radušās vairāk nekā vienam pacientam; tās sakārtotas pēc grupām un sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Norādītās blakusparādības var būt saistītas arī ar pamatslimību un/vai vienlaikus lietotām zālēm.

Ārstējot muguras smadzeņu bojājuma izraisītas centrālās neiro-pātiskās sāpes, palielinājās visu blakusparādību, ar CNS saistīto blakusparādību un īpaši miegainības sastopamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par papildu blakusparādībām, kuras turpmāk sarakstā attēlotas slīprakstā.

#### 2. tabula. Pregabalīna nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Bieži	Nazofaringīts
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Neitropēnija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	<i>Paaugstināta jutība</i>
Reti	<i>Angioedēma, alerģiska reakcija</i>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Pastiprināta ēstgriba
Retāk	Anoreksija, hipoglikēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži	Eiforisks garastāvoklis, apjukums, aizkaitināmība, dezorientācija, bezmiegs, samazināta dzimumtieksme
Retāk	Halucinācijas, panikas lēkme, nemiers, satraukums, depresija, nomākts garastāvoklis, pacilāts garastāvoklis, <i>agresija</i> , garastāvokļa svārstības, depersonalizācija, grūtības atrast vārdus, patoloģiski sapņi, pastiprināta dzimumtieksme, anorgasmija, apātija

Reti	Uzvedības kontroles zudums, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību
Nav zināmi	<i>Atkarība no zālēm</i>
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Reibonis, miegainība, galvassāpes
Bieži	Ataksija, koordinācijas traucējumi, trīce, dizartrijs, amnēzija, atmiņas traucējumi, uzmanības traucējumi, parestēzija, hipoestēzija, sedācija, līdzsvara traucējumi, letarģija
Retāk	Ģībonis, stupors, mioklonuss, <i>samaņas zudums</i> , psihomotora hiperaktivitāte, diskinēzija, posturāls reibonis, intencijas trīce, nistagms, kognitīvi traucējumi, <i>psihiski traucējumi</i> , runas traucējumi, refleksu pavājināšanās, hiperestēzija, dedzināšanas sajūta, ageizija, <i>savārgums</i>
Reti	<i>Krampji</i> , parosmija, hipokinēzija, disgrāfija, parkinsonisms
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži	Redzes miglošanās, diplopija
Retāk	Perifērās redzes zudums, redzes traucējumi, acu pietūkums, redzes lauka defekts, samazināts redzes asums, sāpes acī, astenopija, fotopsija, acs sausums, pastiprināta asarošana, acs kairinājums
Reti	<i>Redzes zudums, keratīts, oscilopsija, attēla dziļuma uztveres maiņa, midriāze, šķielēšana, spilgtāka redze</i>
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži	Vertigo
Retāk	Hiperakūzija
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Retāk	Tahikardija, pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, sinusa bradikardija, <i>sastrēguma sirds mazspēja</i>
Reti	<i>QT intervāla pagarināšanās, sinusa tahikardija, sinusa aritmija</i>
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Hipotensija, hipertensija, karstuma viļņi, pietvīkums, aukstas ķermeņa perifērās daļas
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Retāk	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns, iesnas, krākšana, deguna gļotādas sausums
Reti	<i>Plaušu tūska, spiedoša sajūta rīklē</i>
Nav zināmi	Elpošanas nomākums
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži	Vemšana, <i>slikta dūša</i> , aizcietējums, <i>caureja</i> , flatulences, vēdera uzpūšanās, mutes sausums
Retāk	Gastroezofageālā atvīlņa slimība, siekalu hipersekrēcija, mutes hipoestēzija
Reti	Ascīts, pankreatīts, <i>pietūkusi mēle</i> , disfāģija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Reti	Dzelte
Ļoti reti	Aknu mazspēja, hepatīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Retāk	Papulozi izsitumi, nātrene, hiperhidroze, <i>nieze</i>
Reti	<i>Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, auksti sviedri</i>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži	Muskuļu krampji, artralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē, cervikālas spazmas
Retāk	Locītavu pietūkums, mialģija, muskuļa raustīšanās, sāpes kakla daļā, muskuļu stīvums
Reti	Rabdomiolīze



<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Urīna nesaturēšana, dizūrija
Reti	Nieru mazspēja, oligūrija, <i>urīna aizture</i>
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži	Erektīlā disfunkcija
Retāk	Seksuāla disfunkcija, aizkavēta ejakulācija, dismenoreja, krūts dziedzeru sāpīgums
Reti	Amenoreja, izdalījumi no krūtīm, krūts dziedzeru palielināšanās, <i>ginekomastija</i>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Bieži	Perifēra tūska, tūska, patoloģiska gaita, krišana, apreibuma sajūta, slikta pašsajūta, nespēks
Retāk	Vispārēja tūska, <i>sejas tūska</i> , spiediena sajūta krūtīs, sāpes, drudzis, slāpes, drebuļi, astēnija
<b>Izmeklējumi</b>	
Bieži	Palielināta ķermeņa masa
Retāk	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, samazināts trombocītu skaits, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa
Reti	Samazināts leukocītu skaits

\* Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis

Tika novēroti atcelšanas simptomi gan pēc ilgtermiņa, gan īstermiņa ārstēšanu ar pregabalīnu. Tika ziņots par šādiem simptomiem: bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša, nemiers, caureja, gripas sindroms, krampji, nervozitāte, depresija, pašnāvības domas, sāpes, pastiprināta svīšana un reibonis. Šie simptomi var liecināt par atkarību no zālēm. Pacients par to jāinformē pirms terapijas sākšanas.

Dati par pregabalīna ilgstošas lietošanas pārtraukšanu liecina, ka lietošanas pārtraukšanas simptomu biežums un smaguma pakāpe var būt atkarīga no pregabalīna devas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Pregabalīna drošuma īpašības, kas novērotas pētījumos ar bērniem, kuriem bija parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās (12 nedēļas ilgā efektivitātes un drošuma pētījumā ar 4–16 gadus veciem pacientiem, n = 295; 14 dienas ilgā efektivitātes un drošuma pētījumā ar 1 mēnesi līdz ne vairāk kā četrus gadus veciem pacientiem, n = 175; farmakokinētikas un panesamības pētījumā, n = 65, un divos vienu gadu ilgos nemaskētos novērošanas drošuma pētījumos, n = 54 un n = 431), bija līdzīgas tām, kas ir novērotas pētījumos ar pieaugušiem epilepsijas slimniekiem.

12 nedēļas ilgajā pregabalīna terapijas pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, drudzis, augšējo elpceļu infekcijas, pastiprināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās un nazofaringīts. 14 dienas ilgajā pregabalīna terapijas pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, augšējo elpceļu infekcijas 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 periodā biežāk novērotās blakusparādības pregabalīna pārdozēšanas gadījumā bija miegainība, apjukums, uzbudinājums un nemiers. Tika ziņots arī par krampju lēkmēm.

Retos gadījumos ziņots par komas iestāšanos.

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi; ATĶ kods: N03AX16

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

#### Darbības mehānisms

Pregabalīns centrālajā nervu sistēmā saistās pie potenciālatkarīgo kalcija kanālu papildstruktūras ( $\alpha_2$ - $\delta$  proteīna).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### Neiropātiskas sāpes

Efektivitāte ir pierādīta pētījumos par diabētisko neiropātiju, postherpētisko neiralģiju un muguras smadzeņu traumu. Efektivitāte nav pētīta citiem neiropātisku sāpju modeļiem.

Pregabalīns ir pētīts 10 kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kas ilga līdz pat 13 nedēļām, zāles lietojot divas reizes dienā (BID), un līdz pat 8 nedēļām, zāles lietojot trīs reizes dienā (TID). Kopumā BID un TID dozēšanas režīmu drošuma un efektivitātes profili bija vienādi.

Līdz 12 nedēļu klīniskajos pētījumos gan par perifērām, gan centrālām neiropātiskām sāpēm, no 1. nedēļas tika sasniegts sāpju samazinājums, un rezultāts saglabājās visu terapijas periodu.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos par perifērām neiropātiskām sāpēm 35% ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 18% ar placebo ārstēto pacientu sāpju vērtējums uzlabojās par 50%. Ja pacientiem neatīstījās miegainība, šāds uzlabojums tika novērots 33% pacientu, kas tika ārstēti ar pregabalīnu, un 18% pacientu, kas tika ārstēti ar placebo. Pacientiem, kam attīstījās miegainība, uz zālēm reaģējošo īpatsvars bija 48% pregabalīna un 16% placebo grupā.

Kontrolētā klīniskajā pētījumā par perifērām neiropātiskām sāpēm 22% ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 7% ar placebo ārstēto pacientu sāpju vērtējums uzlabojās par 50%.

##### Epilepsija

##### Papildterapija

Pregabalīns ir pētīts 3 kontrolētos klīniskajos pētījumos, kas ilga līdz pat 12 nedēļām, zāles lietojot vai nu BID, vai TID. Kopumā BID un TID dozēšanas režīmu drošuma un efektivitātes profili bija vienādi.

No ārstēšanas 1. nedēļas samazinājās lēkmju biežums.

##### Pediātriskā populācija

Pregabalīna efektivitāte un drošums epilepsijas papildterapijā pediātriskiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem nav zināms. Farmakokinētikas un panesamības pētījumā, kurā tika iesaistīti pacienti no 3 mēnešu līdz 16 gadu vecumam (n=65), kuriem bija parciāli krampji, novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas nevēlamām blakusparādībām, kādas novērotas pieaugušajiem. Rezultāti, kas iegūti 12 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 295 pediātriskus 4–16 gadus vecus pacientus, 14 dienas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 175 pediātriskus vienu mēnesi līdz ne vairāk kā četrus gadus vecus pacientus, lai novērtētu papildterapijas veidā lietota pregabalīna efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar parciāliem krampjiem, un divos vienu gadu ilgos nemaskētos drošuma pētījumos, iesaistot attiecīgi 54 un 431 pacientu vecumā no trim mēnešiem

līdz 16 gadiem, kuriem bija epilepsija, liecina, ka tādas blakusparādības kā drudzis un augšējo elpceļu infekcijas tika novērotas biežāk nekā pētījumos ar pieaugušiem epilepsijas slimniekiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

12 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījuma laikā 4–16 gadus veciem pediatriem pacientiem tika nozīmētas 2,5 mg/kg pregabalīna dienas devas (maksimālā dienas deva bija 150 mg), 10 mg/kg pregabalīna dienas devas (maksimālā dienas deva bija 600 mg) vai placebo. To pacientu procentuālā daļa, kuriem parciālo krampju sākotnējā sastopamība bija samazinājusies par vismaz 50%, bija 40,6% pētāmo personu, kuras tika ārstētas ar 10 mg/kg pregabalīna dienas devām ( $p = 0,0068$ , salīdzinot ar placebo), 29,1% pētāmo personu, kuras tika ārstētas ar 2,5 mg/kg pregabalīna dienas devām ( $p = 0,2600$ , salīdzinot ar placebo), un 22,6% placebo saņēmušo pētāmo personu.

14 dienas ilgā placebo kontrolētā pētījuma laikā vienu mēnesi līdz ne vairāk kā četrus gadus veciem pediatriem pacientiem tika nozīmētas 7 vai 14 mg/kg pregabalīna dienas devas, vai placebo. 24 stundās krampju sastopamības mediāna pētījuma sākumā un pēdējās vizītes laikā bija attiecīgi 4,7 un 3,8 pēc 7 mg/kg pregabalīna dienas devu lietošanas, 5,4 un 1,4 pēc 14 mg/kg pregabalīna dienas devu lietošanas un 2,9 un 2,3 pēc placebo lietošanas. 14 mg/kg pregabalīna dienas devu lietošana salīdzinājumā ar placebo lietošanu būtiski samazināja pēc log transformēto parciālo krampju sastopamību ( $p = 0,0223$ ), bet pēc 7 mg/kg pregabalīna dienas devu lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu stāvokļa uzlabošanās netika novērota.

12 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā par pētāmajām personām, kam bija primāri ģeneralizēti toniski-kloniski (PĢTK) krampji, 219 pētāmajām personām, kas bija 5–65 gadu vecumā (66 no šīm personām bija 5–16 gadu vecumā), palīgterapijai tika ordinēts pregabalīns pa 5 mg/kg dienā (ne vairāk kā 300 mg dienā) vai 10 mg/kg dienā (ne vairāk kā 600 mg dienā) vai placebo. To pētāmo personu procentuālā daļa, kurām PĢTK krampju sastopamība samazinājās par vismaz 50 %, pregabalīna 5 mg/kg, pregabalīna 10 mg/kg un placebo grupā bija attiecīgi 41,3 %, 38,9 % un 41,7 %.

#### Monoterapija (pacientiem ar pirmreizēju diagnozi)

Pregabalīns pētīts vienā 56 nedēļas ilgā kontrolētajā klīniskajā pētījumā, lietojot BID. Balstoties uz pētījuma mērķa rezultātu (6 mēneši bez krampju lēkmēm), pregabalīns nesasniedza lamotrigīnam līdzvērtīgu rezultātu. Pregabalīns un lamotrigīns bija vienādi droši un labi panesami.

#### Ģeneralizēta trauksme

Pregabalīnu pētīja 6 kontrolētajos, 4-6 nedēļu ilgos pētījumos, 8 nedēļu pētījumā, kurā piedalījās gados vecāki cilvēki, un ilgtermiņa recidīva novēršanas pētījumā ar 6 mēnešu dubultmaskētu recidīva profilakses fāzi.

No 1. nedēļas novēroja ģeneralizētas trauksmes simptomu mazināšanos, kas noteikta ar Hamiltona trauksmes novērtējuma skalu (*Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A*).

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos (4-8 nedēļas) 52% ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 38% pacientu, kuri saņēma placebo, no pētījuma sākuma līdz beigām novēroja uzlabošanos par vismaz 50% no HAM-A skalas kopējiem rādītājiem.

Kontrolētajos pētījumos par redzes miglošanos vairāk ziņoja pacienti, kuri saņēma pregabalīna terapiju, nekā pacienti, kuri saņēma placebo. Vairumā gadījumu, turpinot terapiju, šī parādība izzuda. Kontrolētajos klīniskajos pētījumos oftalmoloģiskie izmeklējumi (ieskaitot redzes asuma noteikšanu, formālu redzes lauka noteikšanu un dilatētu fundoskopisko izmeklēšanu) tika veikti vairāk nekā 3600 pacientiem. No šiem pacientiem redzes asums bija samazināts 6,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar pregabalīnu, un 4,8% ar placebo ārstēto pacientu. Redzes lauka izmaiņas tika atklātas 12,4% ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 11,7% ar placebo ārstēto pacientu. Fundoskopiskas izmaiņas tika novērotas 1,7% ar pregabalīnu ārstēto pacientu un 2,1% ar placebo ārstēto pacientu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pregabalīna līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika klīniski veseliem brīvprātīgajiem, epilepsijas slimniekiem, kuri lieto pretepilepsijas līdzekļus, un pacientiem ar hroniskām sāpēm ir līdzīga.

#### Uzsūkšanās

Pēc lietošanas tukšā dūšā pregabalīns ātri uzsūcas un pēc 1 stundas sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā gan pēc vienas, gan pēc vairāku devu lietošanas. Pregabalīna perorālā biopieejamība ir  $\geq 90\%$  un nav atkarīga no devas. Pēc atkārtotas lietošanas līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 24–48 stundu laikā. Ja pregabalīnu lieto ēšanas laikā, samazinās tā uzsūkšanās:  $C_{max}$  samazinās par apmēram 25–30%, bet  $t_{max}$  palielinās par apmēram 2,5 stundām. Taču pregabalīna lietošanai kopā ar pārtiku nav klīniski nozīmīgas ietekmes pregabalīna uzsūkšanās apjomu.

#### Izkliede

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

#### Biotransformācija

Cilvēka organismā metabolizējas niecīgs daudzums pregabalīna. Izsekojot radioloģiski iezīmētu pregabalīnu, aptuveni 98% urīnā atklātās radioaktivitātes bija nepārveidota pregabalīna formā. N-metilētā pregabalīna atvasinājuma, kas ir galvenais pregabalīna metabolīts urīnā, daudzums atbilst 0,9% lietotās devas. Preklīniskajos pētījumos nav norādījumu, ka pregabalīna S enantiomērs racemizējas par R enantiomēru.

#### Eliminācija

Pregabalīns tiek izvadīts no sistēmiskās asinsrites galvenokārt caur nierēm nemainītā formā. Pregabalīna vidējais eliminācijas pusperiods ir 6,3 stundas. Pregabalīna klīrenss no plazmas un renālais klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam (skatīt 5.2. apakšpunktu "Nieru darbības traucējumi").

Pacientiem, kuriem ir pavājinātas nieru funkcijas vai kuriem tiek veikta hemodialīze, nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

#### Linearitāte/nelinearitāte

Ieteicamo dienas devu diapazonā pregabalīna farmakokinētika ir lineāra. Pregabalīna farmakokinētikas individuālās atšķirības starp pacientiem ir mazas (<20%). Vienas, atsevišķas devas farmakokinētika ļauj paredzēt vairāku devu farmakokinētiku. Tādēļ pregabalīna koncentrācijas kontrole plazmā parastā praksē nav nepieciešama.

#### Dzimums

Klīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz pregabalīna koncentrāciju plazmā.

#### Nieru darbības traucējumi

Pregabalīna klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam, turklāt pregabalīnu var labi izvadīt no plazmas ar hemodialīzes palīdzību (pēc 4 stundu hemodialīzes pregabalīna koncentrācija plazmā samazinās par aptuveni 50%). Tā kā izvadīšana caur nierēm ir galvenais zāļu izvadīšanas ceļš, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāsamazina deva, un pēc hemodialīzes procedūras jālieto papilddeva (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

#### Aknu darbības traucējumi

Īpaši farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Tā kā metabolizējas niecīgs daudzums pregabalīna, un lielākā daļa zāļu tiek izvadīta nepārveidotā veidā ar urīnu, nav sagaidāms, ka aknu funkciju traucējumi varētu nozīmīgi ietekmēt pregabalīna līmeni plazmā.

#### Pediatriiskā populācija

Farmakokinētikas un panesamības pētījumā pregabalīna farmakokinētika tika vērtēta pediatriem pacientiem ar epilepsiju (vecuma grupas: no 1 līdz 23 mēnešiem, no 2 līdz 6 gadiem, no 7 līdz 11 gadiem un no 12 līdz 16 gadiem), lietojot šādas devas: 2,5, 5, 10 un 15 mg/kg dienā.

Pediatriem pacientiem pēc pregabalīna iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā kopumā laiks līdz maksimālai koncentrācijai plazmā visās vecuma grupās bija līdzīgs un bija 0,5-2 stundas pēc devas lietošanas.

Palielinot devu, katrā vecuma grupā pregabalīna  $C_{max}$  un AUC raksturlielumi palielinājās lineāri. Pediatriem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg, AUC bija par 30% mazāks, jo šiem pacientiem pēc ķermeņa masas standartizētais klīrenss bija par 43% lielāks nekā pacientiem, kuru ķermeņa masa bija  $\geq 30$  kg.

Pregabalīna vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pediatriem pacientiem līdz 6 gadu vecumam bija aptuveni 3-4 stundas, bet pacientiem no 7 gadu vecuma – 4-6 stundas.

Populāciju farmakokinētikas analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss bija nozīmīgs pregabalīna perorālā klīrensa kovariāts, ka ķermeņa masa bija nozīmīgs pregabalīna šķietamā perorālā izkļedes tilpuma kovariāts un ka šī saistība pediatriem un pieaugušiem pacientiem bija līdzīga.

Pregabalīna farmakokinētika pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam nav pētīta (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### Gados vecāki cilvēki

Pregabalīna klīrensam ir tendence samazināties līdz ar pacienta vecumu. Perorāli lietota pregabalīna klīrensa samazināšanās notiek atbilstoši kreatinīna klīrensa samazinājumam, pieaugot gadu skaitam. Pregabalīna deva var būt jāpielāgo pacientiem, kuriem ir ar vecumu saistīti nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu, 1. tabulu).

#### Sievietes, kas baro bērnu ar krūti

Pregabalīna farmakokinētika, lietojot to pa 150 mg ar 12 stundu starplaiku (300 mg dienas deva), tika vērtēta 10 sievietēm krūts barošanas periodā vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Laktācijai bija neliela ietekme uz pregabalīna farmakokinētiku vai tās nebija vispār. Pregabalīns tika izvadīts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācijas fāzē vidējā koncentrācija pienā bija aptuveni 76% no zāļu koncentrācijas mātes plazmā. Aprēķinātā deva, ko zīdāinis ar pienu (pieņemot, ka vidējais piena patēriņš ir 150 ml/kg/dienā) saņemtu no mātes, kas lieto 300 mg pregabalīna dienā vai maksimālo devu 600 mg pregabalīna dienā, būtu attiecīgi 0,31 vai 0,62 mg/kg dienā. Šīs aprēķinātās devas mg/kg izteiksmē ir aptuveni 7% no kopējās devas mātei.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Drošuma farmakoloģijas standartpētījumos ar dzīvniekiem klīniski nozīmīgās devās pregabalīns tika panests labi. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem novērota ietekme uz CNS, arī hipoaktivitāte, hiperaktivitāte un ataksija. Lielāka tūklens atrofijas sastopamība, galvenokārt vecām albīnām žurkām, tika novērota pēc ilgstošas pregabalīna iedarbības, kas  $\geq 5$  reizes pārsniedza vidējo kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo ieteikto devu.

Pregabalīns pelēm, žurkām un trušiem nebija teratogēns. Fetotoksisku ietekmi žurkām un trušiem konstatēja tikai tad, ja zāļu kopējā iedarbība dzīvniekiem būtiski pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam. Prenatālās un postnatālās toksicitātes pētījumos ar žurkām pregabalīns izraisīja attīstības traucējumus tad, ja kopējā iedarbība  $> 2$  reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo iedarbību cilvēkam.

Nevēlama iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti tika novērota, ja kopējā iedarbība pietiekami pārsniedza terapeitisko iedarbību. Negatīva iedarbība uz vīrišķajiem dzimumorgāniem un spermas rādītājiem bija atgriezeniska un radās tikai tad, ja kopējā iedarbība pietiekami pārsniedza terapeitisko iedarbību, vai bija saistīta ar spontāniem deģeneratīviem procesiem žurku tēviņu dzimumorgānos. Tādēļ šī iedarbība tika atzīta par klīniski maznozīmīgu vai nenozīmīgu.

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

Pregabalīna iespējamā kancerogenitāte pārbaudīta divus gadus ilgos pētījumos ar žurkām un pelēm. Žurkām, sasniedzot kopējo iedarbību, kas līdz 24 reizēm pārsniedza vidējo kopējo iedarbību cilvēkam pēc maksimālās klīniskās devas 600 mg/dienā lietošanas, audzēju veidošanās netika novērota. Pelēm sasniedzot kopējo iedarbību, kas atbilda vidējai kopīgai iedarbībai cilvēkam, audzēju sastopamība nepalielinājās, taču pie lielākas kopējās iedarbības palielinājās hemangiosarkomas sastopamība. Pregabalīna inducētās audzēju veidošanās mehānisms pelēm nav saistīts ar zāļu genotoksisku ietekmi, bet tā pamatā ir pārmaiņas trombocītos un ar tām saistītā endoteliālo šūnu proliferācija. Šādas trombocītu pārmaiņas nav novērotas ne žurkām, ne cilvēkiem pēc īslaicīgiem un ierobežota apjoma ilgstošiem klīniskiem datiem. Pierādījumu, kas liecinātu par attiecīgu risku cilvēkam, nav.

Toksicitātes veidi jaunām žurkām kvalitatīvi neatšķīrās no toksicitātes, kāda novērota pieaugušām žurkām, taču jaunās žurkas bija jutīgākas. Terapeitiskas iedarbības gadījumā novērotas tādas CNS klīniskās reakcijas, kā hiperaktivitāte un zobu griešana, kā arī ietekme uz augšanu (pārejoša ķermeņa masas palielināšanās kavēšana). Ietekme uz riesta ciklu novērota pie kopējās iedarbības, kas 5 reizes pārsniedza kopējo terapeitisko iedarbību cilvēkam.

Samazināta akustiskā izbīļa reakcija novērota jaunām, augošām žurkām 1-2 nedēļas pēc pakļaušanas zāļu ietekmei, kas pārsniedza terapeitisku iedarbību cilvēkam >2 reizes. Deviņas nedēļas pēc iedarbības šis efekts vairs netika novērots.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs:

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Talks

#### Kapsulas apvalks:

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Želatīns

#### Apdrukas tinte:

Šellakas glazūra 45% etilspirtā

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

Amonija hidroksīds

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Linefor 75 mg cieto kapsulu iepakojums ir alumīnija//caurspīdīga PVH/PVDH blisteri.

Linefor ir pieejams iepakojumos pa 14, 21, 28, 56, 60 vai 84 cietām kapsulām.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polija

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Reģ. Nr. 17-0124

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 08.06.2017  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 09.03.2021

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2024