

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIRANALEN 20 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru conține pregabalin 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru conține parahidroxibenzoat de metil (E218) 1,3 mg, parahidroxibenzoat de propil (E216) 0,163 mg și dextroză monohidrat 0,14 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede și incoloră, cu aromă de căpșuni.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere neuropată

SIRANALEN este indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți.

Epilepsie

SIRANALEN este indicat ca tratament adăugat, la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.

Tulburare anxioasă generalizată

SIRANALEN este indicat pentru tratamentul tulburării anxioase generalizate (TAG) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza variază între 150 și 600 mg (7,5 până la 30 ml) pe zi, administrată în 2 sau 3 prize.

Durere neuropată

Tratamentul cu pregabalin poate fi inițiat cu o doză de 150 mg (7,5 ml) pe zi, administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg (15 ml) pe zi, după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg (30 ml) pe zi, după încă un interval de 7 zile.

Epilepsie

Tratamentul cu pregabalin poate fi inițiat cu o doză de 150 mg (7,5 ml) pe zi, administrată fracționat în două sau trei prize. Pe baza răspunsului individual și pe tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg (15 ml) pe zi, după o săptămână. Doza maximă de 600 mg (30 ml) pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.

Tulburare anxioasă generalizată

Doza variază între 150 și 600 mg (7,5 până la 30 ml) pe zi, administrată în 2 sau 3 prize. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată regulat.

Tratamentul cu pregabalin trebuie inițiat cu doza de 150 mg (7,5 ml) pe zi. Pe baza răspunsului individual și pe tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg (15 ml) pe zi, după un interval de 1 săptămână. După încă 1 săptămână, doza poate fi crescută la 450 mg (22,5 ml) pe zi. După încă o săptămână se poate ajunge la doza maximă de 600 mg (30 ml) pe zi.

Întreruperea tratamentului cu pregabalin

În conformitate cu practica clinică actuală, dacă tratamentul cu pregabalin trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să fie făcut treptat, timp de minim o săptămână, indiferent de indicație (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Pregabalinul se elimină din circulația sistemică în primul rând prin excreție renală, sub formă de medicament netransformat. Deoarece clearance-ul pregabalinului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2), reducerea dozei la pacienții cu afectare a funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}), după cum se prezintă în Tabelul 1 și determinat conform următoarei formule:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/minut)} = \left[\frac{1.23 \times \{140 - \text{vârstă (ani)}\} \times \text{greutate (kg)}}{\text{creatinină serică (}\mu\text{mol/l)}} \right] \times 0.85 \text{ pentru femei}$$

Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat, la interval de 4 ore după fiecare ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozei de pregabalin pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Schema terapeutică
	Doza de inițiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	BID sau TID
$\geq 30 - < 60$	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	BID sau TID
$\geq 15 - < 30$	25 până la 50 (1,25 – 2,5ml)	150 (7,5 ml)	O dată pe zi sau BID
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	Doză unică ⁺

TID = divizată în trei prize

BID = divizată în două prize

* Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de schema terapeutică și este exprimată

în mg/doză

+ Doză unică administrată suplimentar

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării pregabalinului la copii cu vârsta sub 12 ani și la adolescenți (cu vârsta între 12 și 17 ani) nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalină din cauza scăderii funcției renale (vezi pacienți cu insuficiență renală).

Mod de administrare

Siranalen poate fi administrat cu sau fără alimente.

Siranalen este numai pentru administrare orală.

Împreună cu medicamentul, sunt puse la dispoziție o seringă pentru administrare orală și un adaptor care se atașează la flacon prin împingere.

Vezi pct. 6.6 pentru informații cu privire la modul de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu diabet zaharat

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți cu diabet zaharat, care au prezentat creștere în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin, pot necesita ajustarea dozelor medicamentelor hipoglicemice.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri de angioedem. Dacă apar simptome de angioedem, de exemplu edem facial, perioral sau al căilor respiratorii superioare, tratamentul cu pregabalin trebuie întrerupt imediat.

În asociere cu tratamentul cu pregabalin, s-au raportat rar reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, pregabalinul trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare alt tratament (după caz).

Amețeală, somnolență, pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală

Tratamentul cu pregabalin s-a asociat cu amețeală și somnolență, care pot crește incidența leziunilor accidentale (căderi) la populația vârstnică. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, au existat, de asemenea, raportări de pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie avertizați să fie prudenți până când se obișnuiesc cu posibilele reacții adverse la medicament.

Efecte asupra vederii

În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți tratați cu pregabalin, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, a fost raportată vedere încețoșată, care a

dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice care au inclus teste oftalmologice, incidența reducerii acuității vizuale și a modificărilor de câmp vizual a fost mai mare la pacienții tratați cu pregabalin, decât la pacienții la care s-a administrat cu placebo; incidența modificărilor examenului fundului de ochi a fost mai mare la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1).

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate, de asemenea, reacții adverse vizuale, inclusiv pierdere a vederii, încheșurare a vederii sau alte modificări ale acuității vizuale, dintre care multe au fost tranzitorii. Întreruperea tratamentului cu pregabalin poate duce la dispariția sau reducerea acestor simptome vizuale.

Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, iar întreruperea tratamentului cu pregabalin, în câteva cazuri, a demonstrat reversibilitatea acestei reacții adverse.

Întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente antiepileptice

Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente antiepileptice, atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

Simptome de întrerupere

După întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalin, la unii pacienți s-au observat simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele evenimente: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, nervozitate, depresie, durere, convulsii, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie avertizat despre acestea.

În timpul administrării pregabalinului sau la scurt timp după întreruperea administrării pregabalinului, pot apărea convulsii, incluzând status epilepticus și convulsii de tip grand mal.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalin, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Insuficiență cardiacă congestivă

După punerea pe piață, au existat raportări de insuficiență cardiacă congestivă la anumiți pacienți cărora li s-a administrat pregabalin. Aceste reacții au fost de cele mai multe ori raportate la pacienți vârstnici, cu disfuncție cardiovasculară, cărora li s-a administrat pregabalin pentru indicația de durere neuropată. Pregabalinul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Reacția adversă poate să dispară la întreruperea tratamentului cu pregabalin.

Tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central și în special a somnolenței a fost crescută. Aceasta incidență crescută poate fi atribuită unui efect aditiv apărut din cauza medicamentelor administrate concomitent (de exemplu antispastice), necesare în tratamentul acestei patologii. Acest fapt trebuie luat în considerare atunci când se prescrie pregabalin pentru tratamentul acestei patologii.

Ideație suicidară și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în câteva indicații. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu medicamente antiepileptice, a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și din datele disponibile nu se exclude posibilitatea unui risc crescut pentru pregabalin.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale ideății suicidare și ale comportamentului suicidar și trebuie să fie luat în considerare un tratament adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienții) trebuie să fie îndrumați să ceară sfatul medicului pentru identificarea primelor semne ale apariției ideății suicidare sau comportamentului suicidar.

Scădere a funcției tractului gastro-intestinal inferior

După punerea pe piață au fost raportate evenimente legate de scăderea funcției tractului gastro-intestinal inferior (de exemplu, obstrucție intestinală, ileus paralytic, constipație) atunci când pregabalin a fost administrată concomitent cu medicamente care pot induce constipația, cum sunt analgezicele opioide. Pot fi luate în considerare măsuri de prevenire a constipației (în mod special la femei și pacienți vârstnici), atunci când pregabalin și opioidele sunt administrate concomitent.

Utilizare concomitentă cu opioide

Se recomandă prudență în cazul prescrierii pregabalinului concomitent cu opioide din cauza riscului de deprimare a SNC (vezi pct. 4.5). Într-un studiu de caz-control la utilizatorii de opioide, pacienții care au luat pregabalin concomitent cu un opioid au prezentat un risc crescut de deces asociat opioidelor, comparativ cu utilizarea opioidelor în monoterapie (riscul relativ ajustat [RRa], 1,68 [ÎI 95%, 1,19 până la 2,36]). Acest risc crescut a fost observat la doze mici de pregabalin (≤ 300 mg, RRa 1,52 [ÎI 95%, 1,04-2,22]) și a existat o tendință pentru un risc mai mare la doze mari de pregabalin (> 300 mg, RRa 2,51 [ÎI 95 %, 1,24-5,06]).

Administrare incorectă, potențial de abuz sau dependență

Au fost raportate cazuri de administrare incorectă, abuz și dependență. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu antecedente de administrare incorectă, abuz sau dependență de substanțe, iar pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de abuz de pregabalin (au fost raportate: apariția toleranței, creșterea dozelor, comportament de căutare de droguri).

Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie, cele mai multe fiind la pacienți cu afecțiuni preexistente care pot determina apariția encefalopatiei.

Deprimare respiratorie

Au existat raportări de deprimare respiratorie severă în legătură cu utilizarea pregabalinului. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, utilizare concomitentă de sedative ale SNC și vârstnicii pot avea un risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. Pot fi necesare ajustări ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți care pot determina reacții alergice

SIRANALEN conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil care pot determina apariția reacțiilor alergice (posibil întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece pregabalin se excretă în urină predominant ca medicament netransformat, la om prezentând o metabolizare neglijabilă ($<2\%$ din doza regăsită în urină sub formă de metaboliți), pe baza faptului că *in vitro* nu este inhibată metabolizarea medicamentului, precum și din cauza faptului că nu se leagă de proteinele plasmatică, interacțiunile farmacocinetice sunt improbabile.

Studii *in vivo* și studii farmacocinetice populaționale

În acest sens, în studiile efectuate *in vivo* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între pregabalin și fenitoină, carbamazepină, acid valproic, lamotrigină, gabapentină, lorazepam, oxicodonă sau etanol. În studiile farmacocinetice populaționale s-a demonstrat că

antidiabeticele orale, diureticele, insulina, fenobarbitalul, tiagabina și topiramatul nu influențează clinic semnificativ clearance-ului pregabalinului.

Contraceptive orale noretisteronă și/sau etinilestradiol

Administrarea concomitentă a pregabalinului cu contraceptivele orale care conțin noretisteronă și/sau etinilestradiol nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a niciuneia dintre substanțe.

Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central

Pregabalinul poate amplifica efectele etanolului și lorazepamului. În cadrul supravegherii după punerea pe piață, există rapoartări de insuficiență respiratorie, comă și decese la pacienții tratați cu pregabalin concomitent cu opioide și/sau alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central (SNC). Pregabalinul pare să aibă efect aditiv în tulburările funcției cognitive și a funcției motorii grosiere induse de către oxicodonă.

Interacțiuni la pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile farmacodinamice. Studiile de interacțiune s-au efectuat numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece riscul potențial la om nu este cunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

SIRANALEN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (beneficiul terapeutic matern depășește net riscul potențial pentru făt).

Alăptarea

Pregabalinul se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.2). Efectul pregabalinului asupra nou născuților/sugarilor nu este cunoscut. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu pregabalin, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele pregabalinului asupra fertilității la femei.

Într-un studiu clinic de evaluare a efectului pregabalinului asupra motilității spermatozoizilor, subiecți sănătoși de sex masculin au fost expuși la pregabalin în doză de 600 mg/zi. După 3 luni de tratament, nu au existat efecte asupra motilității spermatozoizilor.

Un studiu de fertilitate efectuat la femelele de șobolan a evidențiat efecte adverse asupra reproducerii. Studiile de fertilitate efectuate la șobolani masculi au evidențiat efecte adverse asupra reproducerii și dezvoltării. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SIRANALEN poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pregabalinul poate determina amețeli și somnolență și, de aceea, poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă

vehicule, să nu folosească utilaje complexe sau să nu se implice în alte activități potențial periculoase, cu excepția cazului în care cunosc în ce mod acest medicament le afectează aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Într-un program clinic în care au fost incluși peste 8900 de pacienți expuși la pregabalin, dintre care peste 5600 au fost implicați în studii dublu-orb, placebo controlate, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată. În toate studiile controlate, frecvența întreruperii administrării din cauza reacțiilor adverse a fost de 12% pentru pacienții cărora li s-a administrat pregabalin și de 5% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu pregabalin au fost amețala și somnolența.

În Tabelul 2 de mai jos, toate reacțiile adverse care apar cu o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo și la mai mult de un pacient sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul aceleiași categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate pot fi asociate și cu bolile preexistente și/sau cu medicamentele administrate concomitent.

În tratamentul durerii neuropate centrale apărute din cauza traumatismului măduvei spinării, incidența reacțiilor adverse în general, a reacțiilor adverse la nivelul SNC și în special a somnolenței a fost crescută (vezi pct. 4.4).

În lista de mai jos, cu caractere italice, sunt incluse reacții adverse adiționale, raportate după punerea pe piață.

Tabelul 2. Reacțiile adverse la pregabalin

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Frecvente	Rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	<i>Hipersensibilitate</i>
Rare	<i>Angioedem, reacții alergice</i>
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Apetit crescut
Mai puțin frecvente	Anorexie, hipoglicemie
Tulburări psihice	
Frecvente	Stare de euforie, confuzie, iritabilitate, dezorientare, insomnie, libido scăzut

Mai puțin frecvente	Halucinații, atac de panică, neliniște, agitație, depresie, comportament depresiv, stare de exaltare, <i>agresivitate</i> , labilitate emoțională, depersonalizare, găsirea cu dificultate a cuvintelor, vise anormale, libido crescut, anorgasmie, apatie
Rare	Dezinhibiție
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Amețeală, somnolență, cefalee
Frecvente	Ataxie, tulburări de coordonare, tremor, dizartrie, amnezie, afectare a memoriei, tulburări de atenție, parestezii, hipoestezii, sedare, tulburări de echilibru, letargie
Mai puțin frecvente	Sincopă, stupor, mioclonii, <i>pierdere a conștienței</i> , hiperactivitate psihomotorie, dischinezie, amețeală ortostatică (posturală), tremor intențional, nistagmus, tulburări cognitive, <i>afectare mentală</i> , tulburări de vorbire, hiporeflexie, hiperestezie, senzație de arsură, ageuzie, <i>stare generală de rău</i>
Rare	<i>Convulsii</i> , parosmie, hipochinezie, disgrafie, parkinsonism
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie
Mai puțin frecvente	Pierdere a vederii periferice, tulburări de vedere, tumefiere oculară, afectarea câmpului vizual, reducerea acuității vizuale, dureri oculare, astenopie, fotopsie, xeroftalmie, hiperlacrimație, iritare oculară
Rare	<i>Pierdere a vederii, keratită</i> , oscilopsie, modificare marcată a percepției vizuale, midriază, strabism, perceperea unor imagini strălucitoare
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij
Mai puțin frecvente	Hiperacuzie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Tahicardie, bloc atrioventricular de gradul I, bradicardie sinusală, <i>insuficiență cardiacă congestivă</i>
Rare	<i>Prelungire a intervalului QT</i> , tahicardie sinusală, aritmie sinusală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri, eritem facial, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, rinită, sforăit, senzație de uscăciune la nivelul mucoasei nazale
Rare	<i>Edem pulmonar</i> , constricție la nivelul gâtului
Cu frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie
Tulburări gastrointestinale	

Frecvente	Vărsături, <i>greață</i> , constipație, <i>diaree</i> , flatulență, distensie abdominală, xerostomie
Mai puțin frecvente	Reflux gastro-esofagian, hipersecreție salivară, hipoestezie orală
Rare	Ascită, pancreatită, <i>edem lingual</i> , disfagie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori mari ale enzimelor hepatice*
Rare	Icter
Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Eruptions cutanate papulare, urticarie, hiperhidroză, <i>prurit</i>
Rare	<i>Sindrom Stevens Johnson</i> , transpirații reci, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Crampe musculare, artralgi, dureri lombare, dureri la nivelul membrelor, spasm cervical
Mai puțin frecvente	Tumefieri articulare, mialgii, spasme musculare, durere cervicală, rigiditate musculară
Rare	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, disurie
Rare	Insuficiență renală, oligurie, <i>retenție urinară</i>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Disfuncție erectilă
Mai puțin frecvente	Disfuncție sexuală, ejaculare întârziată, dismenoree, dureri la nivelul sânului
Rare	Amenoree, scurgeri mamelonare, mărire de volum a sânilor, <i>ginecomastie</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edeme periferice, edeme, mers anormal, căzături, senzație de ebrietate, stare de rău, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Edem generalizat, <i>edem facial</i> , constricție toracică, durere, febră cu valori mari, sete, frisoane, astenie
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei, creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartataminotransferazei, creștere a valorilor glicemiei, scădere a numărului de trombocite, creștere a creatininemiei, scădere a kaliemiei, scădere a greutateii corporale
Rare	Scădere a numărului de leucocite

* Creșterea a valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALAT) și aspartataminotransferazei (ASAT).

La unii pacienți, după întreruperea tratamentului de lungă sau scurtă durată cu pregabalin, s-au observat simptome de întrerupere. S-au menționat următoarele reacții: insomnie, cefalee, greață, anxietate, diaree, sindrom gripal, convulsii, nervozitate, depresie, dureri, hiperhidroză și amețeli, sugerând dependență fizică. La începutul tratamentului, pacientul trebuie informat despre acestea.

În ceea ce privește întreruperea tratamentului de lungă durată cu pregabalin, datele sugerează că incidența și severitatea simptomelor de întrerupere sunt dependente de doză.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al pregabalinului observat în patru studii la copii și adolescenți la pacienți cu convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară (un studiu cu privire la siguranță și eficacitate, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți cu vârsta de la 4 până la 16 ani, n=295, un studiu de 14 zile privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta de la 1 lună până la mai mici de 4 ani, n=175; un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, n=65; și un studiu de continuare cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, n=54) a fost similar cu cel observat în studiile la adulți, la pacienți cu epilepsie. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul cu durata de 12 săptămâni la tratamentul cu pregabalin au fost somnolență, pirexie, infecții ale tractului respirator superior, creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate și nazofaringită. Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul de 14 zile de tratament cu pregabalin au fost somnolență, infecții ale tractului respirator superior și pirexie (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul supravegherii după punerea pe piață, cel mai frecvent raportate reacții adverse observate în cazul supradozajului cu pregabalin au inclus somnolență, stare confuzională, agitație și stare de neliniște.

Au fost raportate cazuri rare de comă.

Tratamentul supradozajului cu pregabalin trebuie să includă măsuri generale de susținere și, dacă este necesar, poate include hemodializă (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX16.

Substanța activă, pregabalin, este un analog al acidului gama-aminobutiric (acidul (S)-3- (aminometil)-5-metilhexanoic).

Mecanism de acțiune

Pregabalinul se leagă de o subunitate auxiliară ($\alpha 2$ - δ proteina) a canalelor de calciu voltaj-dependente din sistemul nervos central.

Eficacitatea și siguranța clinică

Durerea neuropată

În studiile clinice, s-a demonstrat eficacitatea pregabalinului în caz de neuropatie diabetică, nevralgie postherpetică și leziuni ale măduvei spinării. Nu s-a studiat eficacitatea pentru alte tipuri de durere neuropată.

S-au efectuat 10 studii clinice controlate, pe o perioadă mai mare de 13 săptămâni, cu o schemă terapeutică cu administrare de două ori pe zi (BID) și pe o perioadă de până la 8 săptămâni cu o schemă terapeutică cu administrare de trei ori pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitatea pentru schemele terapeutice cu de administrare BID și TID au fost similare.

În studiile clinice desfășurate pe o perioadă de până la 12 săptămâni, pentru indicațiile de durere neuropată periferică și central, s-a observat o reducere a durerii încă din prima săptămână, care s-a menținut pe toată durata tratamentului.

În studiile clinice controlate privind durerea neuropată periferică, la 35% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii. În cazul pacienților care nu au dezvoltat somnolență, o asemenea îmbunătățire s-a observat la 33% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul pacienților care au dezvoltat somnolență, frecvența răspunsului a fost de 48% dintre pacienții tratați cu pregabalin și de 16% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

În studiul clinic controlat privind durerea neuropată centrală, la 22% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat îmbunătățirea cu 50% a scorului durerii.

Epilepsie

Tratament adăugat

S-au efectuat 3 studii clinice controlate, desfășurate pe o durată de 12 săptămâni, fie cu două doze pe zi (BID), fie cu trei doze pe zi (TID). În general, profilurile de siguranță și eficacitatea pentru schemele terapeutice cu administrare BID și TID au fost similare. Reducerea frecvenței convulsiilor s-a observat încă din prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pregabalinului ca tratament adăugat pentru indicația de epilepsie la pacienții copii cu vârsta mai mică de 12 ani și adolescenți nu au fost stabilite. Evenimentele adverse observate în cadrul unui studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea, care a înrolat pacienți cu vârste între 3 luni și 16 ani (n=65) cu convulsii cu debut parțial, au fost similare cu cele observate la adulți. Rezultatele unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, realizat la 295 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani și ale unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, realizat la 175 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 4 ani, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pregabalin ca terapie adăugată pentru tratamentul convulsiilor cu debut parțial și ale unui studiu cu privire la siguranță, în regim deschis, cu durata de 1 an, efectuat la 54 de pacienți copii și adolescenți cu epilepsie, cu vârste între 3 luni și 16 ani, indică faptul că evenimentele adverse reprezentate de febră cu valori mari și infecții ale căilor respiratorii superioare au fost observate cu frecvență mai mare decât în studiile efectuate la adulți cu epilepsie (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

În studiul cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, au fost incluși copii și adolescenți (vârsta între 4 și 16 ani) la care a fost administrat pregabalin 2,5 mg/kg și zi (maxim 150 mg/zi), pregabalin 10 mg/kg și zi (maxim 600 mg/zi) sau placebo. Procentul de pacienți la care s-a obținut o îmbunătățire semnificativă a ratei convulsiilor cu debut parțial față de momentul inițial a fost de 40,6% din grupul de pacienți tratați cu pregabalin 10 mg/kg și zi ($p=0,0068$ comparativ cu placebo), 29,1% din grupul de pacienți tratați cu pregabalin 2,5 mg/kg și zi ($p=0,2600$ comparativ cu placebo) și 22,6% din cei la care s-a administrat placebo.

În studiul controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, au fost incluși pacienți copii și adolescenți (vârsta între 1 lună și mai puțin de 4 ani) la care a fost administrat pregabalin 7 mg/kg/zi, pregabalin 14 mg/kg/zi sau placebo. Frecvențele medii ale convulsiilor la momentul inițial și la vizita finală au fost de 4,7 și 3,8 pentru pregabalin 7 mg/kg/zi, 5,4 și 1,4 pentru pregabalin 14 mg/kg/zi și, respectiv, 2,9 și 2,3 pentru placebo. Pregabalin 14 mg/kg/zi a redus semnificativ frecvența transformată logaritmic a convulsiilor cu debut parțial față de placebo ($p=0,0223$); pregabalin 7 mg/kg/zi nu a demonstrat ameliorări față de placebo.

Monoterapie (pacienți recent diagnosticați)

Pregabalinul a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic controlat, cu durată de 56 de săptămâni, cu o schemă terapeutică cu administrare BID. Pregabalinul nu a demonstrat non-inferioritate, comparativ cu lamotrigina, din punct de vedere al criteriului final de evaluare, constând în 6 luni fără convulsii. Pregabalinul și lamotrigina au fost similare din punct de vedere al siguranței și au fost la fel de bine tolerate.

Tulburare anxioasă generalizată

Pregabalinul s-a investigat în 6 studii clinice controlate, cu durata de 4-6 săptămâni, un studiu efectuat la vârstnici cu durata de 8 săptămâni și un studiu pentru prevenirea recăderii pe termen lung, cu o fază dublu-orb cu durata de 6 luni de prevenire a recăderii.

Ameliorarea simptomelor din TAG, așa cum este reflectată de scala Hamilton de evaluare a anxietății (HAM-A), s-a observat din prima săptămână.

În studiile clinice controlate (cu durata de 4-8 săptămâni) la 52% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 38% dintre pacienții cărora li s-a administrat cu placebo, s-a înregistrat o ameliorare cu cel puțin 50% a scorului HAM-A total, între stadiul inițial și cel final al studiului. În cadrul studiilor clinice controlate, la o proporție mai mare de pacienți care au utilizat pregabalin, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, a fost raportată vedere încețoșată, care a dispărut în majoritatea cazurilor odată cu continuarea tratamentului. În cadrul studiilor clinice controlate, testarea oftalmologică (incluzând testarea acuității vizuale, testarea formală a câmpului vizual și examinarea fundoscopică prin dilatarea pupilei) a fost realizată la peste 3600 de pacienți. În cazul acestor pacienți, acuitatea vizuală a fost redusă la 6,5% din pacienții care au utilizat pregabalin și la 4,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările de câmp vizual au fost detectate la 12,4% dintre pacienții tratați cu pregabalin și la 11,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Modificările fundoscopice au fost observate la 1,7% dintre pacienții care au utilizat pregabalin și la 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Starea de echilibru farmacocinetic pentru pregabalin este similară la voluntari sănătoși, pacienți cu epilepsie care utilizează concomitent medicamente antiepileptice și pacienți cu durere cronică.

Absorbție

Pregabalinul se absoarbe rapid atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar, cu

atingerea concentrației plasmatice maxime într-o oră după administrarea, atât a unei doze unice, cât și a dozelor repetate. Biodisponibilitatea orală a pregabalinului este estimată la $\geq 90\%$ și este independentă de doză. După administrări repetate, starea de echilibru este atinsă în 24 până la 48 de ore. Viteza de absorbție a pregabalinului este scăzută atunci când se administrează concomitent cu alimentele, rezultând scăderea C_{max} cu aproximativ 25-30% și prelungirea t_{max} cu aproximativ 2,5 ore. Totuși, administrarea pregabalinului odată cu alimentele nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra gradului de absorbție al pregabalinului.

Distribuție

În studiile preclinice, s-a demonstrat că pregabalinul traversează bariera hematoencefalică la șoarece, șobolan și maimuță. S-a demonstrat că pregabalinul traversează placentă la șoarece și este prezentă în laptele femelelor de șobolan. La om, volumul aparent de distribuție al pregabalinului, după administrarea orală, este de aproximativ 0,56 l/kg. Pregabalinul nu se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

La om, pregabalinul prezintă o metabolizare neglijabilă. După administrarea unei doze de pregabalin marcată radioactiv, aproximativ 98% din radioactivitatea regăsită în urină a fost sub formă de pregabalin nebiotransformat. Derivatul N-metil al pregabalinului, principalul metabolit al pregabalinului descoperit în urină, reprezintă 0,9% din doză. Studiile preclinice nu au relevat niciun indiciu al racemizării enantiomerului S al pregabalinului la enantiomerul R.

Eliminare

Pregabalinul se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de medicament nebiotransformat. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pregabalinului este de 6,3 ore. Clearance-ul plasmatic al pregabalinului și clearance-ul renal sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2 Insuficiență renală).

La pacienții cu disfuncție renală sau care efectuează ședințe de hemodializă este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica pregabalinului este liniară la doze mai mari decât doza zilnică recomandată. Variabilitatea farmacocinetică interindividuală pentru pregabalin este mică ($<20\%$). Farmacocinetica în cazul administrării de doze repetate este predictibilă din datele pentru doza unică. Totuși, în practică, nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de pregabalin.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Sex

Studiile clinice evidențiază că sexul nu influențează clinic semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinului.

Insuficiență renală

Clearance-ul pregabalinului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. În plus, pregabalinul se elimină eficient din plasmă prin hemodializă (după 4 ore de hemodializă concentrațiile plasmatice ale pregabalinului sunt reduse cu aproximativ 50%). Deoarece eliminarea renală este calea majoră de eliminare, la pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozelor, iar după efectuarea ședințelor de hemodializă sunt necesare doze suplimentare (vezi pct. 4.2 Tabel 1).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece pregabalinul nu prezintă o metabolizare semnificativă la om și se excretă în urină predominant sub formă de medicament netransformat, se poate afirma că insuficiența hepatică nu influențează semnificativ concentrațiile plasmatice ale pregabalinului.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pregabalinului a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu epilepsie (grupe de vârstă: 1-23 luni, 2-6 ani, 7-11 ani și 12-16 ani), la valori de doze de 2,5, 5, 10, și 15 mg/kg și zi, într-un studiu privind farmacocinetica și tolerabilitatea.

După administrarea orală a pregabalinului în condiții de repaus alimentar la pacienții copii și adolescenți, în general, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost similar la toate grupele de vârstă și a fost de 0,5 până la 2 ore după administrarea dozei.

Parametrii C_{max} și ASC ai pregabalinului au crescut liniar cu creșterea dozei în cadrul fiecărei grupe de vârstă. ASC a fost mai mică cu 30% la pacienții copii cu o greutate mai mică de 30 kg, datorită unui clearance ajustat cu greutatea corporală crescut, de 43%, la acești pacienți în comparație cu pacienții cu o greutate ≥ 30 kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost, în medie, de 3-4 ore la pacienții copii cu vârsta de până la 6 ani și de 4-6 ore la cei cu vârsta de 7 ani și peste.

Analiza farmacocinetică populațională a arătat faptul că o covariabilă semnificativă a clearance-ului creatininei o constituie clearance-ul oral al pregabalinului, greutatea corporală este o covariabilă semnificativă a volumului aparent de distribuție după administrarea orală, iar aceste relații sunt similare la pacienții copii și adolescenți și cei adulți.

Farmacocinetica pregabalinului la pacienții cu vârsta sub 3 luni nu a fost studiată (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Persoane vârstnice (cu vârsta peste 65 de ani)

Clearance-ul pregabalinului tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă. Această scădere a clearance-ului oral al pregabalinului este corelată cu scăderea clearance-ului creatininei asociată cu înaintarea în vârstă. Reducerea dozelor de pregabalin poate fi necesară la pacienți cu disfuncție renală din cauza vârstei (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Alăptarea

Farmacocinetica dozei de pregabalin de 150 mg administrată la interval de 12 ore (doză zilnică de 300 mg) a fost evaluată la un număr de 10 femei care alăptau, la interval de cel puțin 12 săptămâni postpartum. Alăptarea nu a avut sau a avut o influență minoră asupra farmacocineticii pregabalinului. Pregabalinul a fost eliminat în laptele matern la concentrații medii la starea de echilibru de aproximativ 76% din cele din plasma maternă. Doza estimată primită de sugari din lapte (presupunând un consum mediu de lapte matern de 150 ml/kg greutate corporală pe zi) de la mame care au utilizat pregabalin în doză de 300 mg /zi sau doza maximă de 600 mg / zi, ar fi de 0,31, respectiv 0,62 mg/kg greutate corporală pe zi. Aceste doze estimate reprezintă aproximativ 7% din doza maternă zilnică totală, calculată în mg/kg greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile convenționale privind siguranța farmacologică la animale, pregabalinul a fost bine tolerat, la doze relevante clinic. În studii privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan și maimuță s-au observat efecte asupra SNC, incluzând hipoactivitate, hiperactivitate și ataxie. Creșterea incidenței atrofiei retiniene observate frecvent la șobolanul vârstnic albinos s-a constatat după expunerea îndelungată la pregabalin, de ≥ 5 ori mai mare decât expunerea medie la om, la doza maximă recomandată clinic.

S-a demonstrat că pregabalinul nu are efect teratogen la șoarece, șobolan sau iepure. Toxicitatea fetală la șobolan și iepure a apărut doar la expuneri cu mult peste expunerea la om. În studii privind

toxicitatea prenatală/postnatală, pregabalinel induce toxicitate asupra dezvoltării embrionilor de șobolan la expuneri > 2 ori față de expunerea maximă recomandată la om.

Reacțiile adverse asupra fertilității la șobolani masculi și femele au fost observate numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice. Reacțiile adverse asupra organelor de reproducere masculine și parametrilor spermei au fost reversibile și au apărut numai la expuneri suficient mai mari față de expunerile terapeutice sau au fost asociate cu procese degenerative spontane la nivelul organelor reproducătoare masculine la șobolan. Prin urmare, aceste efecte au fost considerate cu relevanță clinică scăzută sau lipsite de relevanță clinică.

Bateriile de teste *in vitro* și *in vivo* au arătat că pregabalinel nu are efect genotoxic.

La șobolan și la șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate cu pregabalinel, cu durata de 2 ani. La șobolan, nu s-a observat apariția de tumori, la expuneri mai mari de 24 de ori față de expunerea medie la om, la doza clinică maximă recomandată, de 600 mg/zi. La șoarece, nu s-a observat creșterea incidenței tumorale la expuneri similare cu expunerea medie la om, dar s-a observat o creștere a incidenței hemangiosarcomului la expuneri mai mari. Mecanismul non-genotoxic al formațiunilor tumorale induse de pregabalinel la șoarece implică modificări trombocitare și proliferare celulară endotelială asociată. Aceste modificări trombocitare nu au fost prezente la șobolan sau la om, fapt bazat pe datele clinice pe termen scurt și pe termen lung limitat. Nu există dovezi care să sugereze un risc asociat la om.

La puii de șobolan, tipurile de toxicitate nu diferă calitativ de cele observate la șobolanii adulți. Totuși, puii de șobolan sunt mult mai sensibili. La expuneri similar celor terapeutice, au existat dovezi privind semne clinice din partea SNC - hiperactivitate și bruxism și câteva modificări ale procesului de creștere (întrerupere tranzitorie a creșterii în greutate). Efecte asupra ciclului de împerechere s-au observat la expuneri de 5 ori mai mari decât expunerea la om la doze terapeutice. La puii de șobolan s-a observat reducerea răspunsului acustic neașteptat, la 1-2 săptămâni după o expunere de 2 ori mai mare decât expunerea la om la doze terapeutice. La nouă săptămâni după expunere, acest efect nu s-a mai observat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Dihidrogenofosfat de sodiu

Fosfat disodic

Zaharoză

Aromă artificială de căpșuni 10131/P (conține E414 gumă arabică, dextroză monohidrat, maltodextrină, substanțe aromatizante reglementate de Regulamentul (CE) nr. 1334/2008)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 60 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac cu filet din plastic alb, conținând 473 ml de soluție orală, într-o cutie de carton litografiat.

De asemenea, cutia de carton conține o seringă albă, pentru administrare orală, cu gradații de 1,25 ml și cu o capacitate totală de 5 ml, un adaptor din plastic alb care se atașează la flacon prin împingere și prospectul.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Mod de administrare

1. Se deschide flaconul și, la prima utilizare, se fixează adaptorul pentru flacon prin presare (Figurile 1 și 2).
2. Se introduce seringă în adaptor și se extrage volumul necesar, flaconul fiind ținut răsturnat (Figurile 3 și 4).
3. Se scoate seringă umplută din flacon, în poziție verticală (Figurile 5 și 6).
4. Se evacuează conținutul seringii în gură (Figura 7). Se repetă pașii 2 până la 4, după cum este necesar, pentru a obține doza necesară (Tabelul 3).
5. Se clătește seringă și se înlocuiește capacul flaconului (adaptorul rămâne montat pe gâtul flaconului) (Figurile 8 și 9).



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

Figura 8

Figura 9

Tabelul 3. Numărul de extrageri cu seringă necesare pentru a obține doza recomandată de Siranalen.

Doză Siranalen (mg)	Volum total de soluție (ml)	Prima extragere cu seringă (ml)	A doua extragere cu seringă (ml)	A treia extragere cu seringă (ml)
25	1,25	1,25	Nu este necesară	Nu este necesară
50	2,5	2,5	Nu este necesară	Nu este necesară
75	3,75	3,75	Nu este necesară	Nu este necesară
100	5	5	Nu este necesară	Nu este necesară
150	7,5	5	2,5	Nu este necesară
200	10	5	5	Nu este necesară
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15514/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri: Iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024