ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРЕГАДОЛ

(PREGADOL)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг, або 300 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, тальк;

склад оболонки капсули 75 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172);

склад оболонки капсули 150 мг: желатин, титану діоксид (Е 171);

склад оболонки капсули 300 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

– капсули по 75 мг: тверді непрозорі желатинові капсули з кришечкою червоно-коричневого кольору і корпусом білого кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

– капсули по 150 мг: тверді непрозорі желатинові капсули з кришечкою і корпусом білого кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

– капсули по 300 мг: тверді непрозорі желатинові капсули з кришечкою червоно-коричневого кольору і корпусом білого кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики. Інші аналгетики та жарознижуючі засоби. Габапентиноїди. Код АТХ N02B F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина прегабалін є аналогом гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометил)-

5-метилгексанова кислота)].

Механізм дії

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2-δ білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека.

– *Нейропатичний біль.*

Під час досліджень встановлено, що препарат ефективний при лікуванні діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ушкодження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у 10 контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю до 13 тижнів з режимом застосування препарату двічі на добу та у дослідженнях тривалістю 8 тижнів з режимом застосування препарату тричі на добу. Загалом профіль безпеки та ефективність обох режимів прийому були подібними.

У клінічних дослідженнях тривалістю до 12 тижнів при застосуванні прегабаліну для лікування нейропатичного болю при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи зменшення болю спостерігалося після першого тижня та зберігалося протягом усього періоду лікування.

У контрольованих клінічних дослідженнях з вивчення периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які отримували лікування прегабаліном, та у 18 % пацієнтів з групи плацебо спостерігалося покращення на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращення спостерігалося у 33 % пацієнтів групи прегабаліну, та у 18 % пацієнтів групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У контрольованих клінічних дослідженнях з вивчення нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які отримували лікування прегабаліном, та у 7 % пацієнтів з групи плацебо спостерігалося покращення на 50 % за шкалою оцінки болю.

– *Епілепсія.*

Додаткове лікування.

Прегабалін вивчали під час 3 контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів з режимом застосування двічі або тричі на добу. Загалом профіль безпеки та ефективність для режимів прийому двічі та тричі на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалося на першому тижні.

Діти

Ефективність та безпека прегабаліну як допоміжного засобу при епілепсії для дітей віком до 12 років та для підлітків не встановлені. Побічні реакції, що спостерігалися в дослідженні з

вивчення фармакокінетики та переносимості, до якого були включені пацієнти віком від 3 місяців до 16 років (n=65) з парціальними судомними нападами, були подібні до побічних реакцій у дорослих. Результати 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження за участю 295 дітей віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебо-контрольованого дослідження за участю 175 дітей віком від 1 місяця до менше 4 років, метою яких була оцінка ефективності та безпеки прегабаліну як додаткової терапії парціальних судомних нападів, та двох відкритих досліджень безпеки тривалістю 1 рік за участю 54 дітей та 431 дитини відповідно віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією вказують на те, що такі побічні реакції, як пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей спостерігаються частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні дітям (віком від 4 до 16 років) призначали прегабалін по 2,5 мг/кг/добу (максимум 150 мг/добу), прегабалін по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу) або плацебо. Принаймні 50 % зменшення парціальних судомних нападів, у порівнянні з вихідним рівнем, спостерігалося у 40,6 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу (p=0,0068 порівняно з плацебо), 29,1 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 2,5 мг/кг/добу (p=0,2600 порівняно з плацебо) та 22,6 % тих, хто отримував плацебо.

У 14-денному плацебо-контрольованому дослідженні дітям (віком від 1 місяця до менше 4 років) призначали прегабалін 7 мг/кг/добу, прегабалін 14 мг/кг/добу або плацебо. Медіанна добова частота судом на вихідному рівні та на заключному візиті становила відповідно 4,7 і 3,8 при застосуванні прегабаліну в дозі 7 мг/кг/добу, 5,4 та 1,4 при застосуванні прегабаліну в дозі 14 мг/кг/добу та 2,9 і 2,3 при застосуванні плацебо. Прегабалін у дозі 14 мг/кг/добу значно зменшував логарифмічно перетворену частоту парціальних судомних нападів у порівнянні з плацебо (p = 0,0223); прегабалін у дозі 7 мг/кг/добу не продемонстрував покращення порівняно з плацебо.

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із первинними генералізованими тоніко-клонічними (ПГТК) нападами 219 пацієнтам віком від 5 до 65 років (з них 66 осіб віком від 5 до 16 років) було призначено прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу (максимум 300 мг/добу) або 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу) чи плацебо як допоміжну терапію. Принаймні 50 % зменшення частоти ПГТК нападів спостерігалося у 41,3 %, 38,9 % та 41,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу, прегабалін у дозі 10 мг/кг/добу та плацебо відповідно.

Монотерапія (для пацієнтів зі щойно діагностованим захворюванням).

Прегабалін вивчали в одному контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 56 тижнів з режимом застосування двічі на добу. Прегабалін не досяг більшої ефективності порівняно з ламотриджином за оцінкою через 6 місяців кінцевої точки – відсутності судомних нападів. Прегабалін та ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

– *Генералізований тривожний розлад.*

Прегабалін вивчали у 6 контрольованих дослідженнях тривалістю 4-6 тижнів, в ході одного дослідження тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку та одного довготривалого дослідження з вивчення профілактики рецидиву із 6-місячною подвійною сліпою фазою.

Полегшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A) спостерігалося на першому тижні.

У контрольованих клінічних дослідженнях (тривалістю 4-8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які отримували прегабалін, та 38 % пацієнтів з групи плацебо спостерігалося покращення на щонайменше 50 % загального показника HAM-A від початкового рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень про нечіткість зору частіше повідомляли пацієнти, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при постійному застосуванні препарату. Офтальмологічне обстеження (у тому числі перевірка гостроти зору, формальна перевірка полів зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) проводили у понад 3600 пацієнтів під час контрольованих клінічних досліджень. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів, які отримували лікування прегабаліном, та у 4,8 % пацієнтів з групи плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які отримували лікування прегабаліном, та 11,7 % пацієнтів з групи плацебо. Зміни на очному дні виявлено у 1,7 % пацієнтів, які приймали прегабалін, та 2,1 % пацієнтів з групи плацебо.

– *Фіброміалгія*

Ефективність прегабаліну була встановлена в одному 14-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому мультицентровому дослідженні (F1) та в одному 6-тижневому рандомізованому дослідженні відміни (F2). У ці дослідження залучалися пацієнти з діагнозом «фіброміалгія» на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (поширений біль протягом 3 місяців в анамнезі та біль наявний в 11 або більше з 18 специфічних больових точок). Дослідження продемонстрували зниження болю за візуальною аналоговою шкалою. Покращення додатково було продемонстровано за загальною оцінкою пацієнта та за опитуванням щодо впливу фіброміалгії.

Діти. Було проведене плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за участю 107 дітей віком 12-17 років із фіброміалгією, які застосовували препарат прегабалін у дозі

75-450 мг на добу. За результатами оцінки первинної кінцевої точки ефективності (зміна загальної інтенсивності болю від базового рівня до тижня 15; розраховано за допомогою 11-бальної шкали оцінювання) було продемонстровано чисельно більше покращення стану пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, але це покращення не досягло статистичної значущості. Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, були запаморочення, нудота, головний біль, збільшення маси тіла та стомлюваність. Загальний профіль безпеки у підлітків був подібним до такого у дорослих із фіброміалгією.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні показники прегабаліну у рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які застосовували протиепілептичні препарати, та пацієнтів з хронічним болем.

Абсорбція.

Прегабалін швидко всмоктується при прийомі натще і досягає максимальних концентрацій у плазмі крові протягом 1 години після разового та багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить 90 % і більше та не залежить від дози. Після багаторазового застосування рівноважний стан досягається через

24-48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується при одночасному прийомі з

їжею, що призводить до зменшення максимальної концентрації (C_{max}) приблизно на 25-30 % і подовження t_{max} приблизно на 2,5 години. Однак прийом прегабаліну одночасно з їжею не мав клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції.

Розподіл.

Доклінічні дослідження показали, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у тварин. Прегабалін також проникає крізь плаценту у тварин і в молоко тварин у період лактації. У людини видимий об'єм розподілу прегабаліну після перорального застосування становить приблизно 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм.

У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози радіоактивно міченого прегабаліну близько 98 % радіоактивних речовин виводиться з сечею у вигляді незміненого прегабаліну. N-метильований дериват прегабаліну – основний метаболіт препарату, який визначався в сечі, становив 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер не відбувалося.

Виведення.

Прегабалін виводиться із системного кровообігу в незміненому вигляді переважно за рахунок екскреції нирками. Середній період напіввиведення прегабаліну становить 6,3 години. Плазмовий та нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика. Ниркова недостатність»).

Для пацієнтів з порушеною функцією нирок та пацієнтів на гемодіалізі необхідно коригувати дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

Лінійність/нелінійність.

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною у всьому рекомендованому діапазоні доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (менше 20 %). Фармакокінетика багаторазових доз є передбачуваною на підставі даних, отриманих при введенні одноразової дози. Таким чином, немає потреби у плановому контролі концентрацій прегабаліну у плазмі крові.

Стать.

Результати клінічних досліджень свідчать про відсутність клінічно значущого впливу статі на концентрацію прегабаліну у плазмі крові.

Ниркова недостатність.

Кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну. Крім цього, прегабалін ефективно видаляється з плазми за допомогою гемодіалізу (після 4 годин гемодіалізу концентрація прегабаліну у плазмі крові зменшується приблизно на 50 %). Оскільки виведення нирками є основним шляхом виведення препарату, пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно знижувати дозу препарату, а після гемодіалізу – приймати додаткову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

Печінкова недостатність.

Спеціальних досліджень фармакокінетики за участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводили. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться з сечею переважно в незміненому стані, малоймовірно, що порушення функції печінки може значно впливати на концентрації прегабаліну у плазмі крові.

Діти

Фармакокінетику прегабаліну оцінювали у дітей з епілепсією (вікові групи: від 1 до 23 місяців, від 2 до 6 років, від 7 до 11 років і від 12 до 16 років) при застосуванні доз 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу та 15 мг/кг/добу у процесі дослідження з вивчення фармакокінетики та переносимості.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще час досягнення C_{max} у плазмі крові був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому.

Значення C_{max} і площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) прегабаліну зростали лінійно зі збільшенням дози в кожній віковій групі. У дітей з масою тіла до 30 кг значення AUC були нижчими на 30 %, що зумовлено збільшенням на 43 % кліренсу, скоригованого за масою тіла, у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

Кінцевий $t_{1/2}$ прегабаліну становив у середньому приблизно 3-4 години у дітей віком до 6 років та 4-6 годин у дітей віком від 7 років.

У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу було показано, що кліренс креатиніну був значущою коваріатою для кліренсу перорального прегабаліну, а маса тіла була значущою коваріатою для уявного об’єму розподілу перорального прегабаліну, і цей зв’язок був аналогічним у дітей і дорослих пацієнтів.

Фармакокінетику прегабаліну у пацієнтів віком до 3 місяців не вивчали (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Кліренс прегабаліну має тенденцію до зниження з віком. Це зниження кліренсу прегабаліну після перорального застосування узгоджується зі зниженням кліренсу креатиніну, пов’язаним зі збільшенням віку. Пацієнтам із порушеннями функції нирок, пов’язаними з віком, може потребуватися зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Період годування груддю

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні в дозі 150 мг кожні 12 годин (добова доза 300 мг) оцінювали у 10 жінок, які годували груддю, щонайменше через 12 тижнів після пологів. Годування груддю не впливало або мало незначний вплив на фармакокінетику прегабаліну. Прегабалін потрапляв у грудне молоко, при цьому його середні концентрації в рівноважному стані становили приблизно 76 % від концентрацій у плазмі крові матері. Розрахована доза, яку отримує немовля з грудним молоком (при середньому споживанні молока 150 мл/кг/добу) від жінки, яка приймає прегабалін у дозі 300 мг на добу або у максимальній дозі 600 мг на добу, становить 0,31 або 0,62 мг/кг/добу відповідно. Ці розраховані дози становлять приблизно 7 % від загальної добової дози матері у перерахуванні на міліграм на кілограм.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль.

Препарат Прегадол показаний для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія.

Препарат Прегадол показаний дорослим як додаткове лікування при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без неї.

Генералізований тривожний розлад.

Препарат Прегадол показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Прегабалін переважно екскретується в незміненому вигляді з сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини (менше 2 % дози виділяється із сечею у вигляді метаболітів), не інгібує *in vitro* метаболізм інших препаратів і не зв'язується з білками плазми крові, тому малоймовірно, що прегабалін може спричиняти фармакокінетичну взаємодію або бути об'єктом такої взаємодії.

Дослідження in vivo та популяційний фармакокінетичний аналіз.

У дослідженнях *in vivo* не спостерігали клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном та етанолом. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що пероральні протидіабетичні засоби, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін та топірамат не мають клінічно значущого впливу на кліренс прегабаліну.

Пероральні контрацептиви, норетистерон та/або етинілестрадіол.

Одночасне застосування прегабаліну з пероральними контрацептивами, норетистероном та/або етинілестрадіолом не впливає на фармакокінетику рівноважного стану жодного з препаратів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС.

Прегабалін може посилити дію етанолу та лоразепаму. У контрольованих клінічних

дослідженнях одночасне введення багаторазових пероральних доз прегабаліну з оксикодоном, лоразепамом або етанолом не спричиняло клінічно значущого впливу на функцію дихання. Після виходу препарату на ринок повідомляли про виникнення дихальної недостатності та коми у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію центральної нервової системи. Прегабалін, імовірно, посилює порушення когнітивних та основних рухових функцій, спричинених застосуванням оксикодону.

Пацієнти літнього віку.

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії за участю добровольців літнього віку не проводили. Дослідження взаємодії проводили лише стосовно дорослих.

Особливості застосування.

Пацієнти з цукровим діабетом

Деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час терапії прегабаліном, можуть потребувати корекції дози цукрознижувальних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості.

Повідомляли про розвиток реакцій гіперчутливості, зокрема ангіоневротичного набряку. При появі таких симптомів ангіоневротичного набряку як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів слід негайно припинити застосування прегабаліну.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ВШПР)

Під час лікуванням прегабаліном рідко повідомлялося про ВШПР, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), які можуть загрожувати життю або бути летальними. У разі призначення прегабаліну слід проінформувати пацієнтів про такі ознаки та симптоми та уважно стежити за їхнім станом щодо виникнення шкірних реакцій. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити прийом прегабаліну та розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

Запаморочення, сонливість, втрата свідомості, сплутаність свідомості та порушення психіки

Застосування прегабаліну супроводжувалося появою запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик виникнення травматичних випадків (падіння) у пацієнтів літнього віку.

Повідомляли про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості, погіршення розумової діяльності та когнітивних функцій. Тому пацієнтів слід попередити, щоб вони проявляли обережність, поки не ознайомляться з потенційною дією лікарського засобу.

Розлади зору

Під час контрольованих дослідженнь нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які приймали прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. У клінічних дослідженнях, в яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків зниження гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами з групи плацебо;

частота фундоскопічних змін була вищою у пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Повідомляли про побічні реакції з боку органів зору, зокрема втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, багато з яких були тимчасовими. Припинення застосування прегабаліну може призвести до зникнення або зменшення цих симптомів з боку органів зору.

Ниркова недостатність

Повідомляли про випадки розвитку ниркової недостатності, яка іноді була оборотною після припинення прийому прегабаліну.

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів

Наразі недостатньо даних щодо відміни супутніх протиепілептичних препаратів після досягнення контролю над судомами в результаті додавання прегабаліну до лікування, що вже проводиться, задля переходу на монотерапію прегабаліном.

Застійна серцева недостатність

Зафіксовано застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція спостерігалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з наявними серцево-судинними порушеннями. Слід з обережністю застосовувати прегабалін таким пацієнтам. При припиненні застосування прегабаліну це явище може зникнути.

Лікування невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку.

Під час лікування невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку центральної нервової системи та особливо сонливості була підвищеною. Це може бути пов’язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад антиспастичних препаратів), необхідних для лікування цього стану. Ці дані слід враховувати, призначаючи прегабалін таким пацієнтам.

Пригнічення дихання

Повідомляли про тяжке пригнічення функції дихання, пов’язане з лікуванням прегабаліном. Пацієнти з порушеннями дихання, захворюваннями дихальної або центральної нервової системи, нирок, або такі, які приймають інші лікарські засоби, які пригнічують функції ЦНС, або пацієнти літнього віку можуть мати вищий ризик розвитку цієї тяжкої побічної реакції. У пацієнтів цієї групи може бути необхідним корекція дози.

Суїцидальне мислення та поведінка.

Повідомляли про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами з приводу певних показань. Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів показав незначне підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають його існування у разі

застосування прегабаліну.

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували прегабалін (див. розділ «Побічні реакції»). Епідеміологічне дослідження з використанням дизайну самостійного контролю (порівняння періодів лікування з періодами без лікування у окремого пацієнта) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та летальних випадків внаслідок самогубства у пацієнтів, які отримували прегабалін.

Пацієнтам (та особам, які здійснюють догляд за пацієнтами) необхідно звернутися за медичною допомогою у разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки. Пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо появи ознак суїцидального мислення та поведінки; слід розглянути можливість відповідного лікування. У разі суїцидального мислення та поведінки потрібно розглянути можливість відміни лікування прегабаліном.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Після виходу препарату на ринок повідомляли про явища, пов’язані з погіршенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (непрохідність кишечнику, паралітична непрохідність кишечнику, запор) внаслідок прийому прегабаліну разом з лікарськими засобами, що можуть спричиняти запори, наприклад опіоїдними аналгетиками. При комбінованому застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку).

Одночасне застосування з опіоїдами

Рекомендується обережність при призначенні прегабаліну одночасно з опіоїдами через ризик виникнення пригнічення функції ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У дослідженні випадок-контроль осіб, які застосовують опіоїди, підвищений ризик летальності, пов’язаної з опіоїдами, був у пацієнтів, які отримували терапію прегабаліном одночасно з опіоїдом, порівняно з таким при застосуванні лише опіоїдів (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95 % ДІ, 1,19–2,36]). Такий підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну (≤ 300 мг, 1,52 aOR [95 % ДІ, 1,04–2,22]) з тенденцією до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, 2,55 aOR [95 % ДІ 1,24–5,06]).

Неправильне застосування, зловживання або залежність

Прегабалін може викликати лікарську залежність, навіть при його застосуванні в терапевтичних дозах. Повідомлялося про випадки зловживання та неправильного застосування. Пацієнти зі зловживанням психоактивними речовинами в анамнезі можуть мати вищий ризик неправильного застосування прегабаліну, зловживання та залежності, тому таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. Перш ніж призначати прегабалін, слід ретельно оцінити ризик неправильного застосування, зловживання або залежності.

За станом пацієнтів, які отримують прегабалін, слід спостерігати для виявлення симптомів неправильного застосування прегабаліну, зловживання або залежності, таких як розвиток звикання, перевищення дози та поведінка, спрямована на отримання препарату.

Симптоми відміни

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном

спостерігалися симптоми відміни препарату. Повідомлялося про такі симптоми: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на лікарську залежність. Поява симптомів відміни після припинення прийому прегабаліну може вказувати на лікарську залежність (див. розділ «Побічні реакції»). Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Якщо застосування прегабаліну необхідно припинити, рекомендується це робити поступово, протягом щонайменше 1 тижня незалежно від показання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час терапії прегабаліном або невдовзі після його відміни.

Дані щодо відміни прегабаліну після тривалого застосування вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть залежати від дози.

Енцефалопатія.

Енцефалопатія виникала переважно у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що можуть спричиняти енцефалопатію.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

Застосування прегабаліну у першому триместрі вагітності може спричиняти значні вроджені дефекти у плода. Прегабалін не слід застосовувати в період вагітності, якщо користь для вагітної явно не перевищує потенційний ризик для плода. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/засоби контрацепції для жінок і чоловіків.

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність.

Дослідження на тваринах свідчили про репродуктивну токсичність.

Було показано, що прегабалін проникає через плаценту щурів.

Прегабалін може проникати через плаценту людини.

Основні вроджені вади розвитку

Дані скандинавського обсерваційного дослідження більш ніж на 2700 вагітностей, які піддалися впливу прегабаліну у I триместрі, показали більшу поширеність основних вроджених вад розвитку серед педіатричної популяції (живої або мертвонародженої), порівняно з популяцією, яка не отримувала опромінення (5,9 % проти 4,1 %). Ризик розвитку основних вроджених вад розвитку серед педіатричної популяції, яка піддавалася впливу прегабаліну у I триместрі, був дещо вищим порівняно з популяцією, яка не отримувала опромінення

(коригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14 (0,96-1,35)), і порівняно з популяцією, яка піддавалася впливу ламотриджину (1,29 (1,01–1,65)) або дулоксетину (1,39 (1,07–1,82)). Аналіз конкретних вад розвитку показав більш високий ризик вад розвитку нервової системи, очей, рото-лицьових щілин, вад розвитку сечо-статевих органів, але цифри були невеликими, а оцінки неточними. Прегабалін не слід застосовувати у період вагітності, якщо немає явної необхідності (якщо користь для матері явно перевищує потенційний ризик для плода).

Годування груддю.

Прегабалін проникає у грудне молоко. Вплив прегабаліну на новонароджених/немовлят невідомий. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного годування або припинення терапії прегабаліном, беручи до уваги користь годування груддю для дитини та користь терапії для жінки.

Репродуктивна функція

Клінічні дані щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок відсутні.

Під час клінічного дослідження впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі застосовували прегабалін у дозі 600 мг на добу. Після застосування препарату протягом 3 місяців жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

Дослідження фертильності продемонструвало наявність негативного впливу на репродуктивну функцію самок щурів та наявність негативного впливу на репродуктивну функцію та розвиток самців щурів. Клінічна значущість цих результатів невідома.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Прегабалін може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Прегабалін може спричиняти запаморочення та сонливість і таким чином впливати на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою або від іншої потенційно небезпечної діяльності, поки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Прегадол приймати незалежно від вживання їжі.

Даний лікарський засіб призначений винятково для перорального застосування.

Дози

Діапазон доз становить від 150 до 600 мг на добу. Добову дозу розподіляти на 2 або 3 прийоми. Для зручності застосування доз < 300 мг на прийом рекомендується застосовувати Прегадол, капсули по 75 мг, або Прегадол, капсули по 150 мг, або лікарські засоби з діючою речовиною прегабалін у відповідному дозуванні.

Невропатичний біль.

Лікування прегабаліном необхідно розпочинати з дози 150 мг на добу, розподіливши її на 2 або 3 прийоми. Залежно від ефективності та індивідуальної переносимості препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу через 3-7 днів, а за потреби – до максимальної дози 600 мг на добу ще через 7 днів.

Епілепсія.

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіливши її на 2 або 3 прийоми. Залежно від ефективності та індивідуальної переносимості препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад.

Доза, яку розподіляють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися у межах 150-600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування.

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та індивідуальної переносимості препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому прегабаліну дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

Фіброміалгія.

Рекомендована доза для лікування фіброміалгії становить від 300 до 450 мг на добу. Лікування слід розпочинати із застосування дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг на добу). Залежно від ефективності та переносимості, дозу можна збільшувати до 150 мг 2 рази на добу (300 мг на добу) протягом одного тижня. Пацієнтам, для яких застосування дози 300 мг на добу є недостатньо ефективним, можна збільшити дозу до 225 мг 2 рази на добу (450 мг на добу). Хоча існує дослідження застосування дози 600 мг на добу, доказів того, що застосування цієї дози буде мати додаткову перевагу, немає; також така доза мала гіршу переносимість. Беручи до уваги дозозалежні побічні реакції, застосування доз вище 450 мг на добу не рекомендується. Оскільки Прегадол виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу препарату пацієнтам із порушенням функції нирок.

Припинення лікування прегабаліном.

Відповідно до сучасної клінічної практики, припиняти лікування прегабаліном рекомендується поступово, протягом щонайменше одного тижня незалежно від показань (див. розділ «Особливі заходи безпеки» та «Побічні реакції»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Прегабалін виводиться з системного кровообігу у незміненому вигляді переважно за рахунок екскреції нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшення дози для пацієнтів з порушеною функцією нирок слід проводити індивідуально, відповідно до кліренсу креатиніну (CLcr), який визначають за формулою:

Прегабалін ефективно видаляється з плазми за допомогою гемодіалізу (50 % препарату протягом 4 годин). Для пацієнтів на гемодіалізі добову дозу прегабаліну слід підбирати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу необхідно приймати додаткову дозу препарату (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Кліренс креатиніну (CLcr) (мл/хв)	Загальна добова доза прегабаліну*		Режим застосування
	Початкова доза (мг/добу)	Максимальна доза (мг/добу)	
≥ 60	150**	600	2 або 3 рази на добу
≥ 30 – < 60	75**	300**	2 або 3 рази на добу
≥ 15 – < 30	25–50**	150**	1 або 2 рази на добу
< 15	25**	75**	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25**	100**	Одноразово

* Загальну добову дозу (мг/добу) слід розділити на кількість прийомів відповідно до режиму застосування, щоб отримати необхідну дозу (мг).

** Слід застосовувати прегабалін у відповідній лікарській формі.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів із печінковою недостатністю необхідності в корекції дози немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам літнього віку (від 65 років).

Для пацієнтів літнього віку через погіршення функції нирок може бути потрібним зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування прегабаліну дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявна на цей час інформація наведена в розділах «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Побічні реакції», однак, на основі цієї інформації неможливо надати жодних рекомендацій щодо дозування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Найчастішими побічними реакціями у разі передозування прегабаліном були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також надходили повідомлення про судоми. Зрідка повідомляли про випадки коми.

Лікування передозування прегабаліном полягає у загальних підтримувальних заходах та за потреби може включати гемодіаліз (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

Побічні реакції.

У клінічній програмі з дослідження прегабаліну його отримали понад 8900 пацієнтів, з них 5600 – учасники подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Найчастішими побічними реакціями були запаморочення і сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними.

В усіх контрольованих дослідженнях показник відміни препарату через побічні реакції становив 12 % серед пацієнтів, які застосовували прегабалін, та 5 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призвели до виключення з групи застосування прегабаліну, були запаморочення та сонливість.

Нижче наведені всі побічні реакції, що виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо, та більше ніж у одного пацієнта; ці побічні реакції зазначені за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції подано у порядку зменшення проявів.

Зазначені побічні реакції також можуть бути пов’язані з перебігом основного захворювання та/або супутнім застосуванням інших лікарських засобів.

Під час лікування невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливості була підвищеною (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткові побічні реакції, про які повідомляли після виходу прегабаліну на ринок, позначено курсивом у графі «Частота невідома».

Інфекції та інвазії

Часто: назофарингіт.

Кров і лімфатична система

Нечасто: нейтропенія.

Імунна система

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції.

Метаболічні розлади та порушення трофіки

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: втрата апетиту, гіпоглікемія.

Психіка

Часто: ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння,

зниження лібідо.

Нечасто: галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, агресія, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, підвищення лібідо, аноргазмія, апатія.

Рідко: розгальмовування, суїцидальне мислення та поведінка.

Частота невідома: лікарська залежність.

Нервова система

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Часто: атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, порушення пам’яті, порушення уваги, парестезія, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія.

Нечасто: синкопе, ступор, міоклонія, втрата свідомості, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, порушення психіки, розлади мовлення, гіпорефлексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, загальне нездужання, навколоротова парестезія, міоклонус.

Рідко: судоми, паросмія, гіпокінезія, дисграфія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гійєна–Барре, внутрішньочерепна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну, паркінсонізм.

Органи зору

Часто: нечіткість зору, диплопія, кон’юнктивіт.

Нечасто: втрата периферичного зору, порушення зору, набряк очей, дефекти поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість в очах, підвищене сльозовиділення, подразнення очей, блефарит, порушення акомодації, крововилив в око, світлобоязнь, набряк сітківки.

Рідко: втрата зору, кератит, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбізм, зорова яскравість, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м’яза, ірит, кератокон’юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

Органи слуху і вестибулярний апарат

Часто: вертиго.

Нечасто: гіперакузія.

Серцево-судинна система

Нечасто: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках.

Рідко: подовження інтервалу QT, синусова тахікардія, синусова аритмія.

Поодинокі: синусова тахікардія, синусова брадикардія, синусова аритмія, відчуття холоду у кінцівках.

Частота невідома: застійна серцева недостатність, подовження інтервалу QT.

Дихальна система

Часто: фаринголарингеальний біль.

Нечасто: задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хропіння, сухість слизової оболонки носа.

Рідко: набряк легень, відчуття стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання.

Частота невідома: набряк легенів.

Травний тракт

Часто: блювання, нудота, запор, діарея, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, гастроентерит.

Нечасто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіперсекреція слини, оральна гіпестезія, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, набряк язика, ректальна кровотеча.

Рідко: асцит, панкреатит, набряк язика, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальний абсцес.

Гепатобіліарна система

Нечасто: підвищений рівень печінкових ферментів*.

Рідко: жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність, гепатит.

Шкіра і підшкірна клітковина

Часто: пролежні.

Нечасто: папульозне висипання, кропив’янка, гіпергідроз, свербіж, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикуло-бульозні висипання.

Рідко: синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальні висипання, пурпура, пустульозні висипання, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики.

Кістково-м’язова система та сполучна тканина

Часто: м’язові судоми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м’язів шиї.

Нечасто: набряк суглобів, міалгія, посіпування м’язів, біль у шиї, скутість м’язів.

Рідко: рабдоміоліз.

Нирки та сечовидільна система

Нечасто: нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит.

Рідко: ниркова недостатність, олігурія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит.

Репродуктивна система та молочні залози

Часто: еректильна дисфункція, імпотенція.

Нечасто: статева дисфункція, затримка еякуляції, дисменорея, біль у молочних залозах, лейкорея, менорагія, метрорагія.

Рідко: аменорея, виділення з молочних залоз, збільшення молочних залоз, гінекомастія, цервіцит, баланіт, епідидиміт.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часто: периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп’яніння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність.

Нечасто: генералізований набряк, набряк обличчя, відчуття стиснення у грудях, біль, пірексія, спрага, озноб, астенія, відчуття нездужання, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості.

Рідко: гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок.

Лабораторні дослідження

Часто: збільшення маси тіла.

Нечасто: збільшення рівня креатинфосфокінази в крові, збільшення рівня глюкози в крові, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення рівня креатиніну в крові, зменшення рівня калію в крові, зменшення маси тіла.

Рідко: зменшення рівня лейкоцитів у крові.

* Збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми відміни. Повідомляли про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Дані щодо відміни прегабаліну після тривалого застосування вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть бути дозозалежними.

Діти. Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у ході чотирьох досліджень, проведених з участю педіатричних пацієнтів з парціальними судомними нападами з вторинною

генералізацією або без неї (12-тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 4 до 16 років, n=295; 14-денне дослідження ефективності і безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років, n=175; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n=65 та відкрите дослідження безпеки тривалістю 1 рік, n=54), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, пірексія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і пірексія (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ˚С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 75 мг, 150 мг. По 10 капсул у блістері, по 3 або 6 блістерів у пачці.

Капсули по 300 мг. По 10 капсул у блістері, по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.