ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КІНЕЙРОН

(KINEYRON)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк;

оболонка капсули для 75 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172);

оболонка капсули для 150 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), жовтий захід (Е 110);

оболонка капсули для 300 мг: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

тверді желатинові капсули циліндричної форми з непрозорим корпусом білого кольору та непрозорою кришечкою коричневого кольору (для дозування 75 мг) або непрозорою кришечкою оранжевого кольору (для дозування 150 мг), або непрозорою кришечкою білого кольору (для дозування 300 мг), які заповнені порошком білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики. Інші анальгетики та антипіретики. Габапентиноїди. Прегабалін. Код АТХ N02B F02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Діюча речовина – прегабалін, що є аналогом гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота].

Механізм дії

Прегабалін зв’язується з допоміжною субодиницею (a_2–d білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека

Нейропатичний біль

Під час досліджень було продемонстровано ефективність препарату для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у процесі 10 контрольованих клінічних досліджень тривалістю до 13 тижнів з режимом дозування препарату 2 рази на добу та у процесі досліджень тривалістю до 8 тижнів з режимом дозування 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування 2 і 3 рази на добу були подібними.

У процесі клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів, у яких лікарський засіб застосовували для лікування нейропатичного болю, зменшення болю периферичного та центрального походження спостерігалося після першого тижня та зберігалося протягом усього періоду лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень з вивчення периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращання спостерігалося у 33 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у

18 % пацієнтів із групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, частка пацієнтів, які відповіли на терапію, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У процесі контрольованого клінічного дослідження з вивчення нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

Епілепсія

Додаткове лікування. Прегабалін вивчали у процесі 3 контрольованих клінічних досліджень тривалістю 12 тижнів з режимом дозування 2 або 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування 2 і 3 рази на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалося вже на першому тижні.

Діти. Ефективність та безпека застосування 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 з участю
295 дітей віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебо-контрольованого дослідження з участю
175 дітей віком від 1 місяця до 4 років, метою яких була оцінка ефективності та безпеки прегабаліну як додаткової терапії парціальних судомних нападів, та відкритого дослідження з вивчення безпеки тривалістю 1 рік з участю 54 дітей 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 «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

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 зменшення на 50 % парціальних судомних нападів, порівняно з початковим рівнем, спостерігалося у 40,6 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу (p=0,0068 порівняно з плацебо), у 29,1 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі
2,5 мг/кг/добу (p=0,2600 порівняно з плацебо) та у 22,6 % тих, хто отримував плацебо.

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

Монотерапія (у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням). Прегабалін вивчали у процесі одного контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу. При застосуванні прегабаліну було досягнуто не меншої ефективності порівняно із застосуванням ламотриджину, згідно з оцінкою через 6 місяців кінцевої точки – відсутності судомних нападів. Прегабалін і ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад

Прегабалін вивчали у процесі шести контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження з вивчення профілактики рецидиву з подвійною сліпою фазою профілактики рецидиву тривалістю 6 місяців.

Зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривожності (HAM-A) спостерігалося вже на тижні 1.

У процесі контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалося покращання не менше ніж на 50 % за загальною кількістю балів за шкалою HAM-A від початкового рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. Офтальмологічне обстеження (включаючи перевірку гостроти зору, формальну перевірку поля зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) у рамках контрольованих клінічних досліджень виконувалося у понад 3 600 пацієнтів. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів у групі прегабаліну та у 4,8 % пацієнтів у групі плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 11,7 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни на очному дні виявлені у 1,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін, та у

2,1 % пацієнтів у групі 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). До цих досліджень залучалися пацієнти з діагнозом «фіброміалгія» на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (поширений біль протягом 3 місяців в анамнезі та біль, наявний в 11 чи 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 з участю 107 дітей віком 12–17 років з фіброміалгією, які застосовували 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 в рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які приймали протиепілептичні препарати, та у пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція

Прегабалін швидко всмоктується при прийомі натще і досягає максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) протягом 1 години після одноразового або багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить ≥ 90 % і не залежить від дози. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається через 24–48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується при одночасному прийомі з їжею, що призводить до зменшення C_{max} приблизно на 25–30 % і подовження часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) приблизно до 2,5 години. Однак прийом прегабаліну одночасно з їжею не мав клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції.

Розподіл

У процесі доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр у мишей, щурів і мавп. Було встановлено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів і проникає у молоко щурів у період лактації. У людини 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 міченого радіоактивною міткою прегабаліну приблизно 98 % радіоактивної речовини виводилося із сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну – основного метаболіту препарату, що визначався у сечі, – становила 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер.

Виведення

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

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі необхідна корекція дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

Лінійність / нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (<20 %). Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні є передбачуваною на підставі даних, отриманих при застосуванні одноразової дози лікарського засобу. Таким чином, немає потреби у плановому контролі концентрації 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 крові за допомогою гемодіалізу (після 4 годин гемодіалізу концентрація прегабаліну у плазмі крові зменшується приблизно на 50 %). Оскільки препарат виводиться в основному нирками, пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно зменшувати дозу препарату, а після гемодіалізу застосовувати додаткову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»,

таблиця 1).

Печінкова недостатність

Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться зі сечею переважно в незміненому вигляді, то малоймовірно, щоб порушення функції печінки мало значущий вплив на концентрацію 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 t_{max} був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому. Значення C_{max} і площа 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 період напіввиведення 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» і «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку

Кліренс прегабаліну має тенденцію до зменшення з віком. Таке зменшення кліренсу прегабаліну при його застосуванні перорально узгоджується зі зменшенням кліренсу креатиніну, пов’язаним зі збільшенням віку. Пацієнтам із порушеннями функції нирок, пов’язаним з віком, може потребуватися зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

Період годування груддю

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні у 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 у 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/добу або у максимальній дозі 600 мг/добу, становить 0,31 або
0,62 мг/кг/добу відповідно. Ці розраховані дози становлять приблизно 7 % від загальної добової дози у матері у перерахуванні на міліграм на кілограм.

Клінічні характеристики

Показання

Нейропатичний біль

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

Епілепсія

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

Генералізований тривожний розлад

Препарат Кінейрон показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

Дослідження in vivo та популяційний фармакокінетичний аналіз

Таким чином, у дослідженнях *in vivo* не спостерігалося клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном або етанолом. Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що пероральні протидіабетичні засоби, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін і 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 цих лікарських засобів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС

Прегабалін може потенціювати ефекти етанолу та лоразепаму. У період постмаркетингового нагляду повідомлялося про випадки дихальної недостатності та коми у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з опіоїдами та/або іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС. Прегабалін, імовірно, посилює порушення когнітивних та основних моторних функцій, спричинених оксикодоном.

Взаємодії у пацієнтів літнього віку

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії з участю добровольців літнього віку не проводилося. Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування

Пацієнти з цукровим діабетом

Відповідно до чинної клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час терапії прегабаліном, можуть потребувати корекції дози цукрознижувальних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості

Після виходу прегабаліну на ринок повідомлялося про розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк. При виникненні таких симптомів ангіоневротичного набряку як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів, застосування прегабаліну слід негайно припинити.

Важкі 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. Під час призначення прегабаліну слід повідомити пацієнтам про такі ознаки та симптоми та уважно стежити за шкірними реакціями. 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. Також після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості та порушення психіки. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати бути обережними, доки їм не стануть відомі можливі ефекти цього лікарського засобу.

Розлади зору

Під час контрольованих досліджень 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 процесі клінічних досліджень, в яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків погіршення гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами із групи плацебо; частота виникнення змін на очному дні була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Після виходу прегабаліну на ринок також повідомлялося про побічні реакції з боку органів зору, включаючи втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, багато з яких були тимчасовими. Після припинення застосування прегабаліну ці симптоми з боку органів зору

можуть зникнути або зменшитися.

Ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки розвитку ниркової недостатності, яка іноді була оборотною після припинення застосування прегабаліну.

Відміна супутніх протиепілептичних препаратів

Наразі недостатньо даних щодо того, чи можна відміняти супутні протиепілептичні препарати після того, як у результаті додавання прегабаліну до терапії буде досягнуто контролю за судомами, щоб перейти на монотерапію прегабаліном.

Застійна серцева недостатність

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція спостерігалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з уже існуючими серцево-судинними порушеннями. Таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. При припиненні застосування прегабаліну це явище може зникнути.

Лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ураження спинного мозку

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, а також побічних реакцій з боку центральної нервової системи та особливо сонливості. Це може бути пов’язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад антиспастичних препаратів), необхідних для лікування цього стану. Цю обставину слід брати до уваги, призначаючи прегабалін при такому стані.

Пригнічення дихання

Повідомлялося про випадки важкого пригнічення дихання у зв’язку із застосуванням прегабаліну. Пацієнти з порушеною дихальною функцією, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням депресантів ЦНС та особи літнього віку можуть мати більший ризик виникнення цієї важкої побічної реакції. Для цих пацієнтів може бути необхідним коригування дози.

Суїцидальне мислення та поведінка

Повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними препаратами за деякими показаннями. За результатами метааналізу даних, отриманих у процесі рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також спостерігалося невелике підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий. 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 в 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, і слід розглянути можливість відповідного лікування. У разі суїцидального мислення та поведінки слід розглянути можливість скасування лікування прегабаліном.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

Після виходу прегабаліну на ринок повідомлялося про явища, пов'язані з порушенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (такі як непрохідність кишечнику, паралітична непрохідність кишечнику, запор), при застосуванні прегабаліну разом з лікарськими засобами, що можуть викликати запор, наприклад опіоїдними анальгетиками. При одночасному застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку).

Одночасне застосування з опіоїдами

Рекомендується дотримуватися обережності при призначенні прегабаліну одночасно з опіоїдами через ризик пригнічення функції ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У дослідженні випадок-контроль осіб, які застосовували 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 спричиняти медикаментозну залежність, яка може виникати під час застосування терапевтичних доз. 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 пацієнтами, які отримують прегабалін, слід спостерігати для виявлення ознак та 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, суїцидальне мислення, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. 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

Повідомлялося про випадки енцефалопатії, що виникали переважно у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що можуть спровокувати енцефалопатію.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Застосування прегабаліну у I триместрі вагітності може спричиняти значні вроджені дефекти у плода. Прегабалін не слід застосовувати у 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»).

Непереносимість лактози

Кінейрон містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / засоби контрацепції для жінок

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції у період лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність

У процесі досліджень на тваринах була продемонстрована репродуктивна токсичність.

Було продемонстровано, що прегабалін проникає через плаценту у щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту людини.

Значні вроджені вади розвитку

За даними обсерваційного дослідження, проведеного в країнах Скандинавії, під час якого спостерігали за більш ніж 2700 вагітностями, у разі застосування прегабаліну в I триместрі була продемонстрована більша поширеність значних вроджених вад розвитку (ЗВВР) у популяції дитячого віку (живих або мертвонароджених дітей), яка піддавалася впливу прегабаліну, порівняно з популяцією, яка не піддавалася такому впливу (5,9 % порівняно з 4,1 %).

Ризик розвитку ЗВВР у дітей, матері яких застосовували прегабалін у I триместрі вагітності, був дещо вищим порівняно з дітьми, які не піддавалися такому впливу внутрішньоутробно

(скоригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14 (0,96–1,35)), та порівняно з дітьми, які піддавалися впливу ламотриджину (1,29 (1,01–1,65)) або дулоксетину (1,39 (1,07–1,82)).

Аналіз конкретних вад розвитку показав більш високий ризик виникнення вад розвитку нервової системи, очей, орофаціальних розщілин, вад розвитку сечовивідних шляхів та статевих органів, але кількість таких вад була невеликою, а оцінки неточними.

Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності без нагальної потреби (коли користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода).

Годування груддю

Невелика кількість прегабаліну була виявлена у молоці жінок, які годують груддю. Слід повідомити жінкам, які годують груддю, що годування груддю не рекомендується під час застосування прегабаліну.

Фертильність

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.

У процесі дослідження фертильності у самиць щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію. У ході дослідження фертильності у самців щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію та розвиток. 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 та працювати з механізмами. Прегабалін може спричиняти запаморочення і сонливість і таким чином впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою або від іншої потенційно небезпечної діяльності, доки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Препарат Кінейрон приймати незалежно від вживання їжі.

Даний лікарський засіб призначений винятково для перорального застосування.

Дози

Діапазон доз препарату може змінюватися у межах 150–600 мг на добу. Добову дозу розподіляти на 2–3 прийоми.

Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2–3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу через 3–7 днів, а за необхідності – до максимальної дози 600 мг на добу ще після 7 днів.

Епілепсія

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2–3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом 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 2–3 прийоми, може змінюватися у межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переглядати необхідність продовження терапії.

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

Фіброміалгія

Рекомендована доза препарату 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. Для пацієнтів, 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 прегабалін виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Відміна прегабаліну

Відповідно до діючої клінічної практики, припиняти терапію прегабаліном рекомендується поступово, протягом щонайменше одного тижня, незалежно від показань (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Порушення функції нирок

Прегабалін виводиться із системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції нирок слід індивідуально, як зазначено в таблиці 1, відповідно до кліренсу креатиніну (CLcr), який визначають за формулою:

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

Таблиця 1

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Кліренс креатиніну (CL_{cr}) (мл/хв)	Загальна добова доза прегабаліну *		Режим дозування
	Початкова доза (мг/добу)	Максимальна доза (мг/добу)	
≥ 60	150	600	2-3 рази на добу
≥ 30 – < 60	75	300	2-3 рази на добу
≥ 15 – < 30	25–50	150	1-2 рази на добу
< 15	25	75	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25	100	одноразова доза

* Загальну добову дозу (мг/добу) слід розподілити на декілька прийомів відповідно до режиму дозування, щоб отримати дозу для одноразового прийому (мг/дозу).

Додаткова доза – це додаткова одноразова доза.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки необхідності в корекції дози немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Безпека та ефективність прегабаліну при його застосуванні дітям віком до 18 років не

встановлені. Доступна дотепер інформація наведена в розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак, спираючись на них, неможливо надати жодних рекомендацій щодо дозування цій категорії пацієнтів.

Передозування

Після виходу препарату на ринок повідомлялося, що найчастішими побічними реакціями при передозуванні прегабаліну були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також надходили повідомлення про судоми.

Рідко повідомлялося про випадки коми.

Лікування передозування прегабаліну 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 8 900 пацієнтів, з них 5 600 – учасники подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкого або помірного ступеня. В усіх контрольованих дослідженнях показник відміни препарату через побічні реакції становив 12 % серед пацієнтів, які приймали прегабалін, та 5 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення застосування препарату дослідження в групі 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 перелічені 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 ≥ 1/10 000 до

< 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлені в порядку зниження ступеня їх серйозності.

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

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, частота побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливість (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, наведені нижче й позначені курсивом.

Інфекції та інвазії

Часто: назофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія.

З боку імунної системи

Нечасто: *гіперчутливість.*

Рідко: *ангіоневротичний набряк, алергічні реакції*, анафілактоїдні реакції.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: втрата апетиту, гіпоглікемія.

З боку психіки

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, посилення лібідо, аноргазмія, апатія.

Рідко: розгальмовування, суїцидальне мислення та поведінка.

Частота невідома: лікарська залежність.

З боку нервової системи

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Часто: атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення 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,* апатія, навколоротова парестезія, міоклонус.

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

З боку органів 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, яскравість зору, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м'яза, ірит, кератокон'юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги

Часто: вертиго.

Нечасто: гіперакузія.

З боку серця

Нечасто: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, *застійна серцева недостатність*.

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

З боку судин

Нечасто: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння

Часто: фаринголарингеальний біль.

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

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

Частота невідома: пригнічення дихання.

З боку шлунково-кишкового тракту

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

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

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

Гепатобіліарні порушення

Нечасто: підвищений рівень печінкових ферментів*.

Рідко: жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: пролежні.

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

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

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.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

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

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

З боку статевої системи та молочних залоз

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*, скутість у грудях, біль, жар, спрага, озноб, загальна слабкість, 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 у 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 препарату. Повідомлялося про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, 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 процесі чотирьох досліджень, проведених з участю педіатричних пацієнтів із 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 й безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до молодше

4 років, n=175; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n=65 та відкрите дослідження з вивчення безпеки тривалістю 1 рік, n=54), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найпоширенішими побічними явищами, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, піреxсія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найпоширенішими побічними явищами, що спостерігались у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і піреxсія (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про 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 їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

Для капсул дозування 75 мг: по 7 капсул у блістері; по 2 або по 3, або по 8 блістерів у пачці з картону; по 10 капсул у блістері; по 10 блістерів у пачці з картону.

Для капсул дозування 150 мг: по 7 капсул у блістері; по 2 або по 3, або по 8 блістерів у пачці з картону.

Для капсул дозування 300 мг: по 7 капсул у блістері; по 2 або по 3, або по 8 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.