ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГАЛАРА

(GALARA)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

1 капсула тверда містить прегабаліну 75 мг або 150 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна тип 102, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат; *капсула (корпус та кришечка):* титану діоксид (Е 171), оксид заліза червоний (Е 172), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

- капсули тверді по 75 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 4, непрозора кришечка червоно-коричневого кольору та непрозорий корпус білого кольору, що містять білий або майже білий порошок;

- капсули тверді по 150 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 2, непрозора кришечка червоно-коричневого кольору та непрозорий корпус білого кольору, що містять білий або майже білий порошок.

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 (α2–δ білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека

Нейропатичний біль

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

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

У процесі клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів, в 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 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 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 рази на добу або 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування 2 рази на добу й 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 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 та 431 дитини відповідно віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією вказують на те, що такі побічні реакції як піреxсія та інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей спостерігаються частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «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 на добу), прегабалін по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо. Принаймні зменшення парціальних судомних нападів на 50 %, порівняно з вихідним рівнем, спостерігалося у 40,6 % пацієнтів, які застосовували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу (p = 0,0068 порівняно з плацебо), 29,1 % пацієнтів, які застосовували 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 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.

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні 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 на добу) або 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) чи плацебо як допоміжну терапію. Зменшення частоти ПГТК нападів принаймні на 50 % спостерігалося у 41,3 %, 38,9 % та 41,7 % пацієнтів, які застосовували прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу, прегабалін у дозі 10 мг/кг/добу та плацебо відповідно.

Монотерапія (у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням)

Прегабалін вивчали у процесі 1 контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто однакового рівня ефективності порівняно зі застосуванням ламотриджину, згідно з оцінкою через 6 місяців за кінцевою точкою – відсутністю судомних нападів. Прегабалін і ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад

Прегабалін вивчали у процесі 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів за участю пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження профілактики рецидиву з подвійно 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 вихідного 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 3600 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 очного дна виявлені у 1,7 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів у групі плацебо.

Фіброміалгія

Ефективність прегабаліну була встановлена у одному 14-тижневому подвійно 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 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 проведено плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за 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 максимальних концентрацій у плазмі крові протягом 1 години після однократного або багатократного застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить ≥ 90 % і не залежить від дози. При багатократному застосуванні 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 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. Встановлено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів і виділяється в 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 зі сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну – основного метаболіту прегабаліну, що визначався у сечі, – становила 0,9 % введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер.

Виведення

Прегабалін виводиться зі 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 прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (< 20 %). Фармакокінетика при багатократному застосуванні є передбачуваною на підставі

даних, отриманих при застосуванні однократної дози. Таким чином, немає потреби в плановому контролі концентрації прегабаліну в плазмі крові.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Стать

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну. Крім цього, прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (після 4 годин гемодіалізу концентрація прегабаліну в плазмі крові зменшується приблизно на 50 %). Оскільки прегабалін виводиться в основному нирками, пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно зменшувати його дозу, а після гемодіалізу застосовувати додаткову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Пацієнти з печінковою недостатністю

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 в плазмі крові.

Діти

Фармакокінетику прегабаліну оцінювали за участю 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 фармакокінетики та переносимості.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще t_{max} в 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 обумовлено 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» та «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’язаними з віком, може бути потрібне зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Жінки, які годують 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 в рівноважному стані становили приблизно 76 % 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 % загальної добової дози матері в перерахуванні на міліграм на кілограм.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль.

Лікарський засіб показаний для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія.

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

Генералізований тривожний розлад.

Лікарський засіб показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу.

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 зі 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 взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

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 чи 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, коми та смерті 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, спричинені оксикодоном.

Взаємодії у пацієнтів літнього віку

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії за участю добровольців літнього віку не проводилося.

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

У післяреєстраційний період повідомляли про розвиток реакцій гіперчутливості, зокрема ангіоневротичного набряку, під час застосування прегабаліну. За наявності таких симптомів ангіоневротичного набряку як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів слід негайно припинити застосування лікарського засобу.

Реакції з боку шкіри

У зв'язку зі застосуванням прегабаліну рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити застосування 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. У післяреєстраційний період 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 застосовували 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 очного дна була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У післяреєстраційний період повідомляли 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

Дотепер 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.

Симптоми відміни

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми відміни. Зафіксовано такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну 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 припинення його застосування.

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

Застійна серцева недостатність

У післяреєстраційний період повідомляли 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, викликаного ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, а також побічних реакцій з боку ЦНС, 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 тяжкого пригнічення дихання у зв'язку зі 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 тяжкої побічної реакції. Для цих пацієнтів може знадобитися 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. У постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які застосовували прегабалін, спостерігалися випадки

суїцидальних думок і поведінки (див. розділ «Побічні реакції»). Епідеміологічне дослідження з використанням дизайну самоконтрольованого дослідження (порівняння періодів лікування з періодами без лікування в окремої особи) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та смерті внаслідок самогубства у пацієнтів, які застосовували прегабалін.

Пацієнтам (та їх опікунам) рекомендується звернутися за медичною допомогою у разі виникнення суїцидальних думок або суїцидальної поведінки. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо ознак суїцидальних думок та суїцидальної поведінки, а також застосовувати відповідне лікування. Слід розглянути можливість припинення застосування лікарського засобу у разі суїцидальних думок і поведінки.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

У післяреєстаційний період повідомляли про явища, пов’язані з порушеннями функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (непрохідність кишечнику, паралітична непрохідність кишечнику, запор), при застосуванні прегабаліну разом із лікарськими засобами, що можуть викликати запор, наприклад з 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

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати 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 застосовують опіоїди, підвищений ризик смертності, пов’язаної з опіоїдами, був у пацієнтів, які застосовували прегабалін 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 лікарську залежність, у тому числі при застосуванні у терапевтичних дозах. Повідомлялося про випадки неправильного застосування та зловживання. Пацієнти зі зловживанням різними речовинами в анамнезі перебувають у групі підвищеного ризику неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну, тому таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю. Перед призначенням лікарського засобу слід ретельно оцінити пацієнта щодо ризику неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну. Під час лікування необхідно спостерігати за пацієнтом для виявлення симптомів неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну, такими як розвиток звикання, перевищення призначеної дози та поведінка, спрямована на отримання лікарського засобу.

Енцефалопатія

Зафіксовано випадки енцефалопатії, що виникали переважно у пацієнтів зі супутніми

захворюваннями, що можуть спровокувати енцефалопатію.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

Застосування прегабаліну у I триместрі вагітності може спричинити серйозні вроджені дефекти у ненародженої дитини. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері явно 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/контрацепція.

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність

У процесі досліджень на тваринах була продемонстрована репродуктивна токсичність.

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

Основні вроджені вади розвитку (ОВВР)

Дані скандинавського обсерваційного дослідження понад 2700 вагітностей, які проходили з отримуванням прегабаліну у I триместрі, показали вищу поширеність ОВВР серед дітей (живонароджених або мертвонароджених), які застосовували прегабалін, порівняно з популяцією, яка його не отримувала (5,9 % проти 4,1 %).

Ризик ОВВР у популяції, яка застосовувала прегабалін у I триместрі, був дещо вищим порівняно з популяцією, яка його не застосовувала (скоригований коефіцієнт поширеності та 95 % ДІ: 1,14 (0,96-1,35)), а також порівняно з популяцією, яка застосовувала ламотриджин (1,29 (1,01-1,65)) або дулоксетин (1,39 (1,07-1,82)).

Аналіз конкретних вад розвитку показав вищі ризики вад розвитку нервової системи, очей, орофаціальних щілин, вад сечовипускання та статевих органів, але цифри були невеликими, а оцінки неточними.

Лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності (якщо очікувана користь для матері явно перевищує потенційний ризик для плода).

Період годування груддю

Прегабалін потрапляє у грудне молоко (див. розділ «Фармакокінетика»). Невідомо, чи впливає прегабалін на новонароджених/малюків. Необхідність переривання грудного вигодовування або переривання застосування лікарського засобу слід розглядати в кожному окремому випадку, при цьому слід враховувати як користь грудного вигодовування для малюка, так і користь терапії для матері.

Фертильність

Немає клінічних відомостей щодо впливу прегабаліну на репродуктивну функцію жінок.

Не виявлено впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів у здорових добровольців чоловічої статі у дозі 600 мг на добу протягом 3-місячного лікування.

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 та працювати з іншими механізмами. Може викликати запаморочення і сонливість та може впливати на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами. Тому пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, роботи зі складною технікою чи від іншої потенційно небезпечної діяльності доти, доки не стане відомо, чи цей лікарський засіб впливає на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Капсули слід приймати незалежно від вживання їжі.

Дозування

Діапазон доз препарату може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Добову дозу розподіляють на 2 або 3 прийоми.

Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості прегабаліну 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 або 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 або 3 прийоми, може змінюватися в 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 прегабаліну 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 для лікування фіброміалгії становить від 300 до 450 мг на добу. Лікування слід розпочинати зі 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, дозу можна збільшити до 225 мг 2 рази на добу (450 мг на добу). Хоча існує дослідження щодо 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 лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Припинення лікування прегабаліном

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Прегабалін виводиться зі 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 нижче, 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 підбирати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу необхідно застосовувати додаткову дозу препарату (див. таблицю).

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	Додаткова доза

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

Додаткова доза – це додаткова однократна доза.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Для пацієнтів літнього віку через порушення функції нирок може бути потрібне 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.

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

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

Побічні реакції.

Найчастішими зареєстрованими у клінічних дослідженнях 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 ≥ 1/10000 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 представлено в порядку зниження ступеня їхньої 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, викликаного 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 прегабаліну 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 – *реакції гіперчутливості*; рідко – *ангіоневротичний набряк*, *алергічні реакції*, анафілактоїдні реакції.

З боку 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; невідомо – 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, органів 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 травної системи:

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.

З боку гепатобіліарної системи:

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-бульозний висип; рідко – *синдром Стівенса – Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз, холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярні висипання, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики.

З боку скелетно-м’язової системи 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:

чсто – 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.

З боку організму в цілому та реакції в місці введення:

часто – периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп’яніння, незвичні 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 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 препарату. Повідомлялося про такі симптоми: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, гіпергідроз і запаморочення. Ці симптоми можуть свідчити про лікарську 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 (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у процесі п’яти досліджень, проведених за участю педіатричних пацієнтів із парціальними судомними нападами із 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 менше 4 років, n = 175; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n = 65, та два відкритих дослідження безпеки тривалістю 1 рік, n = 54 та n = 431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, піреκсія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігались у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і піреκсія (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

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 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 у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 капсул у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина /

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.