ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Прегабалін-Тева

(Pregabalin-Teva)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

1 капсула містить прегабаліну 75 або 150 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172) (капсули по 75 мг), заліза оксид жовтий (Е 172) (капсули по 75 мг та 150 мг), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули 75 мг – непрозорі капсули з кришечкою рожевого кольору та корпусом кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 75;

капсули 150 мг − непрозорі капсули кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 150 на корпусі.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби, інші протиепілептичні засоби.

Код АТХ N03A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина — прегабалін, аналог 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 прегабаліну для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали в ході 10 контрольованих клінічних досліджень тривалістю до 13 тижнів з режимом дозування препарату двічі на добу та в ході досліджень тривалістю до 8 тижнів з режимом дозування тричі на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування двічі й тричі на добу були подібними.

У ході 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 ході контрольованих клінічних досліджень периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращення на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращення спостерігалося у 33 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів з 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 ході контрольованого клінічного дослідження з вивчення нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращення на 50 % за шкалою оцінки болю.

– Епілепсія.

Додаткове лікування. Прегабалін вивчали в ході 3 контрольованих клінічних досліджень тривалістю 12 тижнів з режимом дозування двічі або тричі на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування двічі й тричі на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалося вже на першому тижні.

Діти. Ефективність та безпека прегабаліну в якості 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 плацебоконтрольованого дослідження за участю 295 дітей віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебоконтрольованого дослідження за 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 двох відкритих досліджень безпеки тривалістю 1 рік за участю 54 та 431 дітей відповідно, віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією вказують на те, що такі побічні реакції, як пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей спостерігаються частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» й «Фармакокінетика»).

У 12-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні дітям (віком від 4 до 16 років)

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

У 14-денному плацебоконтрольованому 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 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 у порівнянні з плацебо (p=0,0223); прегабалін у дозі 7 мг/кг/добу не продемонстрував покращення порівняно з плацебо.

У 12-тижневому плацебоконтрольованому 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/добу) або 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу) чи плацебо як допоміжну терапію. Принаймні 50-відсоткове зменшення частоти ПГТК нападів спостерігалося у 41,3 %, 38,9 % та 41,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу, прегабалін у дозі 10 мг/кг/добу та плацебо відповідно.

Монотерапія (у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням). Прегабалін вивчали в ході 1 контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування двічі на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто однакового рівня 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 в ході 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів за участю пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження 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 ході контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів з групи плацебо спостерігалося покращення 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 з 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 у одному 14-тижневому подвійному сліпому плацебоконтрольованому 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 присутній 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 плацебоконтрольоване 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 подібні у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які застосовують протиепілептичні препарати, і пацієнтів із хронічним болем.

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

Розподіл. Прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у тварин, а також крізь плаценту і у молоко тварин у період лактації. У людини умовний об'єм розподілу прегабаліну після перорального застосування становить близько 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм. У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози радіоактивно міченого прегабаліну приблизно 98 % радіоактивності виводиться з сечею у вигляді незміненого прегабаліну. N-метильований дериват прегабаліну (основний метаболіт прегабаліну, що визначається у сечі) становив 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера

прегабаліну в R-енантіомер.

Виведення. Прегабалін виводиться із системного кровообігу головним чином за рахунок екскреції нирками у незміненому вигляді. Середній період напіввиведення прегабаліну дорівнює 6,3 години. Плазмовий і нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні до кліренсу креатиніну. Пацієнтам з порушенням функції нирок або на гемодіалізі необхідно корегувати дозу препарату.

Лінійність/нелінійність. Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Міжсуб'єктна фармакокінетична варіабельність для прегабаліну є низькою (< 20 %). Фармакокінетика багаторазових доз є передбачуваною на підставі даних одноразового дозування. Таким чином, немає потреби у регулярному моніторингу концентрацій прегабаліну у плазмі крові.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Стать. Відсутній клінічно значущий вплив статі на концентрації прегабаліну у плазмі крові.

Порушення функції нирок. Кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну. Крім того, прегабалін ефективно видаляється з плазми крові при гемодіалізі (після 4 годин гемодіалізу концентрації прегабаліну у плазмі крові знижуються приблизно на 50 %). Оскільки виведення нирками є основним шляхом виведення препарату, пацієнтам з порушенням функції нирок необхідно знижувати дозу препарату, а після гемодіалізу – приймати додаткову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Порушення функції печінки. Спеціальних фармакокінетичних досліджень з участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводили. Оскільки прегабалін не зазнає істотного метаболізму та виводиться переважно у незміненому вигляді з сечею, то малоймовірно, щоб порушення функції печінки могло впливати на концентрації прегабаліну у плазмі крові.

Діти. Фармакокінетику прегабаліну оцінювали у дітей з епілепсією (вікові групи: від 1 до 23 місяців, від 2 до 6 років, від 7 до 11 років і від 12 до 16 років) при застосуванні доз 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу та 15 мг/кг/добу в ході дослідження з вивчення фармакокінетики та переносимості. Після перорального застосування прегабаліну дітям натще час досягнення максимальної концентрації в плазмі був загалом 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 у порівнянні з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

Кінцевий період напіввиведення прегабаліну становив у середньому близько 3–4 годин у дітей віком до 6 років та 4–6 годин у дітей віком від 7 років.

У ході 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 менше ніж 3 місяці не вивчали (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку. Кліренс прегабаліну має тенденцію до зниження з віком. Це зниження кліренсу прегабаліну після перорального застосування узгоджується зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаного зі збільшенням віку. Пацієнтам з порушенням функції нирок, пов'язаним із віком, може бути потрібне зниження дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 1).

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 в рівноважному стані становили близько 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 в перерахунку на мг/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль.

Препарат Прегабалін-Тева призначають для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія.

Препарат Прегабалін-Тева призначають дорослим в якості додаткового лікування при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без неї.

Генералізований тривожний розлад.

Препарат Прегабалін-Тева призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дослідження in vivo та популяційний фармакокінетичний аналіз.

Відповідно до цього, у дослідженнях *in vivo* не спостерігалося значущої клінічної фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном або етанолом. Фармакокінетичний популяційний аналіз показав, що пероральні антидіабетичні препарати, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін та топірамат не чинили клінічно значущого впливу на кліренс прегабаліну.

Пероральні контрацептиви, норетистерон та/або етинілестрадіол.

Одночасне застосування прегабаліну та пероральних контрацептивів, норетистерону та/або етинілестрадіолу не впливає на фармакокінетику у рівноважному стані кожного з препаратів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС.

Прегабалін може потенціювати ефект етанолу та лоразепаму. У постмаркетинговий період повідомляли про випадки дихальної недостатності, коми та смерті у пацієнтів, які одночасно приймали прегабалін з опіоїдами та/або іншими депресантами ЦНС. Прегабалін імовірно посилював порушення когнітивної та основних рухових функцій, спричинене оксикодоном.

Взаємодії у пацієнтів літнього віку.

Спеціальних досліджень фармакодинамічних взаємодій у добровольців літнього віку не проводили. 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 лікування прегабаліном, можуть потребувати коригування дози гіпоглікемічних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості.

Повідомлялося про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи випадки розвитку

ангіоневротичного набряку. При появі таких симптомів ангіоневротичного набряку, як набряк обличчя, навколоротової ділянки або верхніх дихальних шляхів, потрібно негайно припинити застосування прегабаліну.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

Під час лікування прегабаліном рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (SJS) та токсичний епідермальний некроліз (TEN), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. При призначенні лікарського засобу пацієнтам слід повідомити ознаки та симптоми та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити прегабалін та розглянути альтернативне лікування (за потреби).

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

Застосування прегабаліну супроводжувалося випадками запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик виникнення випадкових травм (падінь) у пацієнтів літнього віку. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості та порушення психіки. Тому слід порадити пацієнтам бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі ефекти цього лікарського засобу.

Розлади зору.

У контрольованих дослідженнях про нечіткість зору частіше повідомлялося у пацієнтів, які отримували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків ці ефекти зникали при продовженні лікування. У клінічних дослідженнях, в яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків зниження гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами групи плацебо; частота виникнення змін на очному дні була вищою у пацієнтів із групи плацебо.

У постмаркетинговий період повідомлялося про побічні реакції з боку органів зору, зокрема втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, більшість 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. Іноді цей ефект був оборотним після припинення застосування прегабаліну.

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів.

На даний час недостатньо даних стосовно того, чи можна відміняти супутні протиепілептичні лікарські засоби після того, як у результаті додавання прегабаліну до терапії буде досягнуто контроль над судомами, щоб перейти до монотерапії прегабаліном.

Симптоми відміни.

Після припинення короткострокового та довгострокового застосування прегабаліну спостерігалися симптоми відміни лікарського засобу. Повідомлялося про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення. Поява симптомів відміни після припинення прийому прегабаліну може свідчити про медикаментозну залежність (див. розділ «Побічні реакції»). Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком лікування. Якщо застосування прегабаліну необхідно припинити, рекомендується це робити поступово протягом щонайменше 1 тижня незалежно від показань (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час лікування прегабаліном або невдовзі після припинення його застосування.

Стосовно припинення довгострокового лікування прегабаліном, дані дозволяють припустити, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть бути дозозалежними.

Застійна серцева недостатність.

У постмаркетинговий період повідомлялося про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які застосовують прегабалін. Така реакція розвивалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з уже існуючими серцево-судинними порушеннями. Прегабалін таким пацієнтам 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, частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливості була вищою. Це можна пояснити адитивним ефектом інших лікарських засобів (наприклад антиспастичних засобів), що необхідні для лікування цього стану. Цю обставину необхідно брати до уваги у випадку призначення прегабаліну таким пацієнтам.

Суїцидальне мислення та поведінка.

У пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними засобами за певними показаннями, повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки. За результатами метааналізу даних, отриманих у ході рандомізованих, плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів, існує дещо підвищений ризик появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували прегабалін (див. розділ «Побічні реакції»). Епідеміологічне дослідження з використанням дизайну самостійного контролю (порівняння періодів лікування з періодами без лікування у окремого пацієнта) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та летальних випадків внаслідок самогубства у пацієнтів, які отримували

прегабалін.

Пацієнтам (та особам, які здійснюють догляд за пацієнтами) необхідно звернутися за медичною допомогою у разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки. Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення ознак суїцидального мислення й поведінки та розглянути доцільність призначення відповідного лікування. У разі суїцидального мислення та поведінки слід розглянути можливість відміни лікування прегабаліном.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту.

У постмаркетинговий період повідомлялось про явища, пов'язані з погіршенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (зокрема непрохідність кишечнику, паралітичну непрохідність кишечнику, запор) при застосуванні прегабаліну одночасно 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 взаємодії»). У дослідженні випадок-контроль осіб, які застосовують опіоїди, підвищений ризик смертності, пов'язаної з опіоїдами, був у пацієнтів, які отримували терапію прегабаліном одночасно з опіоїдом, порівняно з таким при застосуванні лише опіоїдів (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95 % ДІ, 1,19–2,36]). Такий підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну (≤ 300 мг, 1,52 aOR [95 % ДІ, 1,04–2,22]) з тенденцією до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, 2,55 aOR [95 % ДІ 1,24–5,06]).

Неправильне застосування, зловживання або залежність.

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

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

Енцефалопатія.

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

Пригнічення дихання.

Повідомлялося про тяжке пригнічення дихання пов'язане із застосуванням прегабаліну.

Пацієнти з порушенням функції дихання, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням засобів, що пригнічують ЦНС, та пацієнти літнього віку можуть мати вищий ризик виникнення цієї тяжкої побічної реакції. Таким пацієнтам може бути потрібно коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Жінки репродуктивного віку/контрацепція.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/засоби контрацепції для жінок і чоловіків.

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

Вагітність.

Дослідження на тваринах свідчили про репродуктивну токсичність. Було продемонстровано, що прегабалін проникає через плаценту в щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту у 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 першому 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 першому 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.

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

Годування груддю.

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

Фертильність.

Немає клінічних даних щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок.

Під час клінічного дослідження впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі застосовували прегабалін у дозі 600 мг/добу. Після 3-місячного лікування прегабаліном жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

У дослідженні фертильності продемонстровано 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 справляти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Прегабалін може спричиняти запаморочення і сонливість та може впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Тому пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою та від іншої потенційно небезпечної діяльності, поки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначати у дозі від 150 до 600 мг на добу, розподіленій на 2 або 3 прийоми. Прегабалін можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Лікарський засіб призначений винятково для перорального застосування.

Нейропатичний біль.

Початкова доза прегабаліну становить 150 мг на добу, розподілена на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта і переносимості препарату доза може бути підвищена через 3–7 днів до 300 мг на добу і, якщо необхідно, підвищена до максимальної дози 600 мг на добу ще через 7 днів.

Фіброміалгія.

Рекомендована доза препарату для більшості пацієнтів становить 300–450 мг на добу. Прийом препарату слід розпочинати з дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг/добу), яку можна підвищувати, залежно від ефективності та переносимості, до 150 мг 2 рази на добу (300 мг/добу) протягом одного тижня. Пацієнтам, для яких дозування 300 мг/добу недостатньо ефективне, дозу можна підвищити до 225 мг 2 рази на добу (450 мг/добу). Хоча існує дослідження застосування дози 600 мг на добу, немає доказів, що її

застосування буде мати додаткову перевагу. Крім того, така доза мала гіршу переносимість. Зважаючи на дозозалежні побічні реакції, застосування доз вище 450 мг на добу не рекомендується. Оскільки прегабалін виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу препарату пацієнтам із порушенням функції нирок.

Епілепсія.

Початкова доза прегабаліну становить 150 мг на добу, розподілена на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта та переносимості препарату дозу можна підвищити до 300 мг на добу через 1 тиждень. Ще через тиждень дозу можна підвищити до максимальної – 600 мг на добу.

Генералізовані тривожні розлади.

Добова доза варіює від 150 до 600 мг, розподілена на 2 або 3 прийоми. Необхідність лікування прегабаліном слід переглядати регулярно.

Лікування прегабаліном може бути розпочате з дози 150 мг на добу. Залежно від індивідуальної реакції та переносимості препарату дозу можна підвищити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Протягом наступного тижня лікування доза може бути підвищена до 450 мг на добу. Ще через тиждень дозу можна підвищити до максимальної – 600 мг на добу.

Відміна прегабаліну.

Відповідно до діючої клінічної практики, якщо прегабалін слід відмінити, рекомендовано поступово припиняти прийом препарату протягом щонайменше 1 тижня, незалежно від показань.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Прегабалін виводиться із системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну, зниження дози для пацієнтів із порушенням функції нирок слід проводити індивідуально, відповідно до кліренсу креатиніну (CLcr), як зазначено у таблиці нижче та визначено за формулою:

Прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (50 % препарату протягом 4 годин). Для пацієнтів, яким проводять гемодіаліз, добову дозу прегабаліну слід відкоригувати відповідно до функції нирок. Додатково до добової дози, одразу після кожної
4-годинної процедури гемодіалізу, слід застосовувати додаткову дозу препарату (див. таблицю).

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

* Загальну добову дозу (мг/добу) слід поділити на кількість прийомів, щоб отримати кількість міліграмів на дозу.

Додаткова доза – це одноразова додаткова доза.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів із порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку може бути необхідним зменшити дозу прегабаліну через погіршення функції нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування прегабаліну у дітей (віком до 18 років) не були встановлені. Доступна на цей час 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 повідомляли, що найчастішими побічними реакціями при передозуванні прегабаліну були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також повідомляли про судоми.

Зрідка повідомляли про випадки коми.

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

Побічні реакції.

У клінічній програмі дослідження прегабаліну його отримали понад 8900 пацієнтів, з них 5600 – учасники подвійних сліпих плацебоконтрольованих 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 зазначені за системами органів та за частотою: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100); рідко (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлені у порядку зниження ступеня їх проявів.

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ураження спинного мозку збільшувалась частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливості.

Зазначені нижче побічні реакції можуть бути пов'язані з основним захворюванням та/або одночасним застосуванням інших лікарських засобів.

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося в постмаркетиновий період, у переліку нижче позначені курсивом.

Інфекції та інвазії: часто – назофарингіт.

З боку імунної системи: нечасто – *гіперчутливість;* рідко – *ангіоневротичний набряк, алергічні реакції,* анафілактоїдні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – нейтропенія.

З боку метаболізму та харчування: часто – посилення апетиту; нечасто – анорексія, гіпоглікемія.

З боку психіки: часто – ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо; нечасто – галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, депресивний настрій, піднесений настрій, *агресія,* зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія; рідко – розгальмовування, суїцидальна поведінка, суїцидальне мислення; частота невідома – *лікарська залежність.*

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, сонливість, головний біль; часто – атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, розлади уваги, парестезія, гіпестезія, седація, порушення рівноваги, летаргія; нечасто – синкопе, ступор, *втрата свідомості,* психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, *порушення психіки,* порушення мовлення, гіпорефлексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, *нездужання,* апатія, навколоротова парестезія, міоклонус; рідко – *судоми,* паросмія,

гіпокінезія, дисграфія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна–Барре, інтракраніальна 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, дефект поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість очей, посилена сльозотеча, подразнення очей, блефарит, порушення акомодації, крововилив в очне яблуко, світлочутливість, 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 серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, *застійна серцева недостатність,* артеріальна гіпотензія, гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду у кінцівках; рідко – *пролонгація інтервалу QT,* синусова тахікардія, синусова аритмія.

З боку дихальної системи: часто – фаринголарингеальний біль; нечасто – задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хропіння, сухість слизової оболонки носової порожнини; рідко – *набряк легень,* відчуття стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легень, 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, надмірне слиновиділення, оральна гіпестезія, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкові кровотечі, 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 клітковини: часто – пролежні; нечасто – папульозний висип, кропив'янка, гіпергідроз, *свербіж,* алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикулобульозний висип; рідко – *синдром Стівенса – Джонсона,* холодний піт, *токсичний епідермальний некроліз,* ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: часто – м'язові спазми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми в ділянці шиї; нечасто – набряк суглобів, міалгія, посмикування м'язів, біль у шиї, заклякання м'язів; рідко – рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – нетримання сечі, дизурія, альбумінурія,

гематурія, утворення конкрементів у нирках, нефрит; рідко – ниркова недостатність, олігурія, *затримка сечі,* гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит.

З боку репродуктивної 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 – периферичні набряки, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп'яніння, незвичні відчуття, підвищена втомлюваність; нечасто – генералізований набряк, *набряк обличчя,* відчуття стиснення у грудях, біль, підвищення температури тіла, відчуття спраги, озноб, астенія, загальна слабкість, відчуття нездужання, абсцес, целюліт, реакції фоточутливості; рідко – гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок.

Лабораторні показники: часто – збільшення маси тіла; нечасто – підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, підвищення рівня глюкози у крові, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення рівня креатиніну крові, зменшення рівня калію у крові, зниження маси тіла; рідко – зменшення рівня лейкоцитів у крові.

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

Після припинення короткотривалого та довготривалого лікування прегабаліном спостерігали симптоми відміни лікарського засобу. Повідомляли про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, діарея, грипоподібний синдром, знервованість, депресія, суїцидальні думки, біль, тривожність, судоми, гіпергідроз та запаморочення. Ці симптоми можуть свідчити про медикаментозну залежність. Пацієнта необхідно проінформувати про це на початку терапії.

Стосовно відміни прегабаліну після довготривалого лікування, дані вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть бути дозозалежними (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Діти. Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у п'яти дослідженнях, проведених за участю педіатричних пацієнтів з парціальними судомними нападами з вторинною генералізацією або без неї (12-тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 4 до 16 років, n=295;
14-денне дослідження ефективності й безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до менше 4 років, n=175; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n=65 та два відкритих дослідження з вивчення безпеки тривалістю 1 рік, n=54 та n=431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігалися у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, піреκсія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігалися у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і піреκсія (див. розділи «Спосіб застосування та дози»,

«Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Термін придатності. 3 роки.