

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНЕФОР

(LINEFOR)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; тальк;

оболонка для капсул по 75 мг та 300 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172);

оболонка для капсул по 150 мг: желатин, титану діоксид (Е 171);

чорнила: шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь, амонію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 75 мг – тверді желатинові капсули з корпусом білого кольору і кришечкою червоно-коричневого кольору з надписом «75» на корпусі, розмір капсул – № 3;

капсули 150 мг – тверді желатинові капсули білого кольору з надписом «150» на корпусі, розмір капсул – № 1;

капсули 300 мг – тверді желатинові капсули з корпусом білого кольору і кришечкою червоно-коричневого кольору з надписом «300» на корпусі, розмір капсул – № 0.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики. Інші анальгетики та антипіретики. Габапентиноїди. Прегабалін.

Код АТХ N02B F02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Діюча речовина прегабалін, що являє собою аналог гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометипроцесил)-5-метилгексанова кислота].

Механізм дії

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею ($\alpha_2\text{-d}$ -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 у ході 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 та 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 спостерігалось після першого тижня та зберігалось 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, спостерігалось покращання на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращання спостерігалось 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, спостерігалось покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

- Епілепсія

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

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалось 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, а також 14-денного 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 2 відкритих дослідження з вивчення безпеки тривалістю 1 рік з участю 54 та 431 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 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, спостерігалось 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 по 7 мг/кг/добу, прегабалін по 14 мг/кг/добу або плацебо. Медіанна частота судомних нападів під час старту та під час завершення дослідження становила 4,7 і 3,8 відповідно для прегабаліну по 7 мг/кг/добу, 5,4 та 1,4 відповідно для прегабаліну по 14 мг/кг/добу і 2,9 та 2,3 для плацебо. Прегабалін при призначенні по 14 мг/кг/добу значно зменшив логарифмічно трансформовану частоту виникнення парціальних судомних нападів порівняно з плацебо (p=0,0223); натомість прегабалін по 7 мг/кг/добу не виказав 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/добу) або 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу) чи плацебо як допоміжну терапію. Принаймні 50 % зменшення частоти ПГТК нападів спостерігалось 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 у процесі 1 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 6 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 (НАМ-А) спостерігалось 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 спостерігалось покращання не менше ніж на 50 % за загальною кількістю балів за шкалою НАМ-А від початкового рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалась 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 виконувалось у понад 3600 пацієнтів. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилась 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 очного дна виявлені у 1,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів групи плацебо.

- Фіброміалгія

Ефективність прегабаліну була встановлена в одному 14-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому мультицентровому дослідженні (F1) та в одному 6-тижневому рандомізованому дослідженні відміни (F2). У ці дослідження залучалися пацієнти з діагнозом «фібрміалгія» 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 подібні у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які застосовували протиепілептичні препарати, і пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція. Прегабалін швидко всмоктується при пероральному застосуванні натще і досягає максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) протягом 1 години після одноразового та багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить 90 % і більше та не залежить від дози. Після

повторного застосування рівноважний стан досягається через 24–48 годин. Ступінь абсорбції прегабаліну знижується при одночасному прийомі з їжею, у результаті чого $C_{\max}$ зменшується приблизно на 25–30 %, а час досягнення максимальної концентрації ($t_{\max}$) зменшується приблизно на 2,5 години. Однак застосування прегабаліну одночасно з їжею не мало клінічно значущого впливу на об'єм його абсорбції.

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

Метаболізм. У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози радіоактивно міченого прегабаліну приблизно 98 % радіоактивності виводиться із сечею у вигляді незміненого прегабаліну. N-метильований дериват прегабаліну (основний метаболіт прегабаліну, що визначається у сечі) становив 0,9 % від введеної дози.

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 із порушеннями функції нирок або яким проводять гемодіаліз, необхідно корегувати дозу препарату.

Лінійність / нелінійність. Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого інтервалу доз. Міжсуб'єктна фармакокінетична варіабельність для прегабаліну низька (менше 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 концентрацію 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 концентрація прегабаліну у плазмі крові знижується приблизно на 50 %). Оскільки виведення нирками є основним шляхом виведення препарату, пацієнтам із порушеннями функції нирок необхідно знижувати дозу препарату, а після гемодіалізу – приймати додаткову дозу.

Порушення функції печінки. Спеціальних фармакокінетичних досліджень з участю пацієнтів із порушеннями 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 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 час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому. Значення $C_{\max}$ і площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) прегабаліну зростали лінійно зі збільшенням дози в кожній віковій групі. У дітей з масою тіла до 30 кг значення AUC були нижчими на 30 %, що зумовлено збільшенням на 43 % кліренсу, скоригованого за масою тіла, у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

Кінцевий 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 зниження з віком. Це зниження кліренсу прегабаліну після перорального застосування узгоджується зі зниженням кліренсу креатиніну, пов'язаного зі збільшенням віку. У пацієнтів із порушеннями функції нирок, пов'язаними з віком, може потребуватися зниження дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

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 в рівноважному стані становили приблизно 76 % від концентрацій у плазмі крові матері. Розрахована доза, яку отримує немовля з грудним молоком (при середньому споживанні молока 150 мл/кг/добу) від жінки, яка приймає прегабалін у дозі 300 мг/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 мг/кг.

Клінічні характеристики

Показання

Нейропатичний біль

Лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілесія

Додаткове лікування при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без неї у дорослих.

Генералізований тривожний розлад

Лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання

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

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 із сечею у вигляді метаболітів), не інгібує *in vitro* метаболізм інших препаратів і не зв'язується з білками плазми крові, то мало ймовірно, що прегабалін може спричинити фармакокінетичну взаємодію або бути об'єктом такої взаємодії.

Дослідження *in vivo* та популяційний фармакокінетичний аналіз

Відповідно до цього, у дослідженнях *in vivo* не спостерігалось значущої клінічної фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджиним, 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 розвиток дихальної недостатності, кому та летальні випадки у пацієнтів, які одночасно приймали прегабалін з опіоїдами та/або іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС. Прегабалін посилював порушення пізнавальної та основних рухових функцій, спричинені 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 діючої клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, у яких збільшилася маса тіла під час лікування прегабаліном, можуть потребувати коригування дози гіпоглікемічних препаратів.

Реакції гіперчутливості

Після виходу препарату на ринок повідомляли про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При наявності таких симптомів ангіоневротичного набряку як набряк обличчя, навколоротової ділянки або верхніх дихальних шляхів слід негайно припинити застосування прегабаліну.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Під час лікування прегабаліном (pregabalin) рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), 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 (pregabalin) та розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

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

Застосування прегабаліну супроводжувалося випадками запаморочення та сонливістю, що може збільшити частоту виникнення випадкових травм (падінь) у людей літнього віку. У постмаркетинговий період повідомляли про випадки втрати свідомості, сплутаність свідомості, погіршення розумової діяльності. Тому слід порадити пацієнтам бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі впливи препарату.

Розлади зору

У контрольованих дослідженнях більша частина пацієнтів, які отримували прегабалін, відзначали нечіткість зору, на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Ці ефекти у більшості випадків зникали при продовженні лікування. У клінічних дослідженнях, в яких проводили офтальмологічне обстеження, частота зниження гостроти зору та зміни полів зору була вища у пацієнтів, які приймали прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо; частота змін очного дна була вищою у пацієнтів, які приймали плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У постмаркетинговий період також повідомлялося про побічні ефекти з боку органів зору, включаючи втрату зору, розмитість зору або інші зміни гостроти зору, більшість із яких були тимчасовими. Після припинення застосування прегабаліну ці симптоми з боку органів зору можуть зникнути або зменшитися.

Ниркова недостатність

Повідомляли про випадки ниркової недостатності. Іноді цей ефект був оборотним після припинення застосування прегабаліну.

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів

Недостатньо даних щодо відміни супутніх протиепілептичних препаратів після досягнення контролю над судомою при додаванні прегабаліну до лікування, що вже проводиться, задля переходу до монотерапії прегабаліном.

Застійна серцева недостатність

У постмаркетинговий період повідомляли про випадки застійної серцевої недостатності у деяких пацієнтів, які застосовували прегабалін. Така реакція розвивалася 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 ушкодження спинного мозку

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку центральної нервової системи та особливо сонливості була підвищеною. Це можна пояснити адитивним ефектом інших лікарських засобів (наприклад, антиспастичних засобів), що необхідні для лікування цього стану. Цю обставину необхідно взяти до уваги у випадку призначення прегабаліну при такому стані.

Пригнічення дихання

Повідомлялося про випадки тяжкого пригнічення функції дихання, пов'язаного з лікуванням прегабаліном. Пацієнти з порушеннями дихання, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, або такі, які приймають інші лікарські засоби, що пригнічують функцію центральної нервової системи, або пацієнти літнього віку можуть мати вищий ризик розвитку цієї тяжкої побічної реакції. У пацієнтів цієї групи може бути необхідним корекція дози.

Суїцидальне мислення та поведінка

У пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними засобами з приводу певних показань, спостерігали суїцидальне мислення та поведінку. Існує дещо підвищений ризик суїцидального мислення та поведінки при застосуванні протиепілептичних препаратів. Механізм виникнення цього ризику невідомий.

У пацієнтів, які отримували прегабалін у післяреєстраційному періоді, спостерігалися випадки суїцидального мислення та поведінки (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 летального наслідку від самогубства у пацієнтів, які застосовували прегабалін.

Пацієнтам (та їх опікунам) необхідно звернутися за медичною допомогою у випадку виникнення суїцидального мислення та поведінки. Необхідний ретельний нагляд за пацієнтами для виявлення ознак суїцидального мислення і поведінки та призначення відповідного лікування у випадках його виникнення. Слід розглянути можливість припинення лікування прегабаліном у разі виникнення суїцидальних думок і поведінки.

Порушення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про явища, пов'язані з порушенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (такі як непрохідність кишечника, паралітична непрохідність кишечника, запор) внаслідок застосування прегабаліну одночасно з лікарськими засобами, що можуть викликати запор, наприклад опіоїдними анальгетиками. При одночасному застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запору (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 застосовують опіоїди, ті пацієнти, які отримували терапію прегабаліном одночасно з опіоїдом, мали підвищений ризик летальності, пов'язаної з опіоїдами, порівняно із застосуванням 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]), і спостерігалася тенденція до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, 2,55 aOR [95 % ДІ 1,24–5,06]).

Неправильне застосування, адиктивний потенціал або залежність

Прегабалін може спричинити медикаментозну 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 пацієнтами, які отримують прегабалін, слід спостерігати для виявлення симптомів неправильного застосування прегабаліну, зловживання або залежності, таких як розвиток звикання, перевищення дози та поведінка, спрямована на отримання препарату.

Симптоми відміни

Після припинення короткострокового та довгострокового застосування прегабаліну у деяких пацієнтів спостерігали симптоми відміни. Зафіксовано такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які свідчать про фізичну залежність (див. розділ «Побічні реакції»). Поява симптомів відміни після припинення прийому прегабаліну може вказувати на 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 показання (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.

Енцефалопатія

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

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить пропіленгліколь, який може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Капсула 75 мг містить 27 мг лактози.

Капсула 150 мг містить 54 мг лактози.

Капсула 300 мг містить 108 мг лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / засоби контрацепції для жінок

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

Вагітність

У дослідженнях на тваринах продемонстрована репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

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, орофациальних розщелин, вад розвитку сечовивідних шляхів та статевих органів, але кількість таких вад була невеликою, а оцінки - неточними.

Прегабалін не слід застосовувати у період вагітності, за винятком окремих випадків, коли користь для вагітної явно перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю

Невелика кількість прегабаліну була виявлена у молоці жінок, які годують груддю. Слід повідомити жінкам, які годують груддю, що не рекомендується годувати дитину груддю у період лікування прегабаліном.

Фертильність

Немає клінічних відомостей щодо впливу прегабаліну на репродуктивну функцію жінок.

Під час клінічного дослідження впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі застосовували прегабалін у дозі 600 мг/добу. Після тримісячного 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 мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Прегабалін може спричиняти запаморочення і сонливість та може впливати на здатність керувати автомобілем або механізмами. Тому пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування автомобілем або роботи зі складною технікою, поки не стане відомо, як саме препарат впливає на швидкість реакції.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Препарат Лінефор 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 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 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 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 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 300–450 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 препарат 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 нижче, відповідно до кліренсу креатиніну (CL_{Cr}), 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).

Кліренс креатиніну (CL _{Cr}) (мл/хв)	Загальна доза прегабаліну на добу*		Схема дозування
	Початкова доза (мг на добу)	Максимальна доза (мг на 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	Однократна 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.

-

Печінкова недостатність

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

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Безпека та ефективність застосування прегабаліну при його застосуванні дітям (віком до 18 років) не 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 відзначеними побічними реакціями у випадку передозування 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 з дослідження прегабаліну його отримали понад 8900 пацієнтів, з них 5600 – 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 в одного пацієнта; ці побічні реакції зазначені за системами органів та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ 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 невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливості була підвищеною.

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

Додаткові побічні реакції, про які повідомляли після виходу препарату на ринок, позначені курсивом у переліку нижче.

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 – *медикаментозна 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, міоклонус, *втрата свідомості*, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, *погіршення психіки*, порушення мовлення, гіпорексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, *загальне нездужання*, апатія, навколоротова парестезія; рідко – *судоми*, паросмія, гіпокінезія, дисграфія, паркінсонізм, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна-Барре, інтракраніальна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну.

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 слюзотеча, подразнення очей, блефарит, порушення акомодатії, крововилив в очне яблуко, світлочутливість, набряк сітківки; рідко – *втрата зору*, *кератит*, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбизм, 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, відчуття холоду у кінцівках; рідко – *продовження інтервалу Q-T*, синусова тахікардія, синусова аритмія.

З боку дихальної системи: часто – фаринголарингеальний біль; нечасто – задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хрипіння, сухість слизової оболонки носа; рідко – *набряк легень*, відчуття стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легень, позіхання; частота невідома – пригнічення функції дихання.

З боку травної системи: 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, 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, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики, токсико-епідермальний некроліз (ТЕН).

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, залякання 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 у деяких пацієнтів спостерігали симптоми відміни препарату. Повідомляли про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, знервованість, депресія, суїцидальні думки, біль, гіпергідроз та запаморочення, які вказують на фізичну 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.

Діти

Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у процесі п'яти досліджень, проведених з участю педіатричних пацієнтів з 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 та безпеки у пацієнті віком від 1 місяця до 4-х років n=175;

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. Найпоширенішими побічними явищами, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, пірексія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найбільш поширеними побічними явищами під час 14-денного дослідження лікування прегабаліном були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів та пірексія (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» і «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 їхнім 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 в оригінальній упаковці.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці

Упаковка

По 14 капсул у блістері. По 4 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща /

Pharmaceutical Works «Polpharma» S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща /

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.