

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГАБАНА®

(GABANA)

Склад:

діюча речовина: pregabalin;

1 капсула містить 75 мг, або 150 мг, або 300 мг прегабаліну у перерахунку на суху речовину;

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

оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171) – для дозування 75 мг; желатин, титану діоксид (Е 171), понсо 4R (Е 124), патентований синій (Е 131), діамантовий чорний (Е 151) – для дозування 150 мг; желатин, кандурин срібний (алюмосилікат калію Е 555, титану діоксид Е 171), діамантовий синій (Е 133) – для дозування 300 мг.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

- капсули по 75 мг: тверді желатинові капсули з білим непрозорим корпусом та білою кришкою; вміст капсули – порошок білого чи майже білого кольору;
- капсули по 150 мг: тверді желатинові капсули з білим непрозорим корпусом та синьою кришкою; вміст капсули – порошок білого чи майже білого кольору;
- капсули по 300 мг: тверді желатинові капсули номером «0», корпус і кришка перламутрово-блакитного кольору; вміст капсули – порошок білого чи майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16.

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 (α_2 - δ білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека.

- Нейропатичний біль.

Під час досліджень була продемонстрована ефективність препарату 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 та ефективності для режимів дозування двічі і 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 спостерігалось після першого тижня та зберігалось протягом усього періоду лікування.

У ході 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 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, спостерігалось покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

- Епілесія.

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

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалось 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 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, а також 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 пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей спостерігаються частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» і «Фармакокінетика»).

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

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

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні 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 в ході 1 контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування двічі на добу. При застосуванні прегабаліну не 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 в ході 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів за 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 1 тиждень.

У ході контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів з групи плацебо спостерігалось покращення 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 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 препарату прегабаліну була встановлена в одному 14-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому мультицентровому дослідженні та в одному 6-тижневому рандомізованому дослідженні відміни. 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 або більше з 18 специфічних больових точок). Дослідження продемонстрували зниження болю за візуальною аналоговою шкалою. Покращення додатково було продемонстровано за загальною оцінкою пацієнта та за опитуванням щодо впливу фіброміалгії.

Діти. Було проведене плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів з участю 107 дітей віком 12–17 років з фіброміалгією, які застосовували препарат прегабаліну у дозі 75–450 мг на добу. За результатами оцінки первинної кінцевої точки ефективності (зміна загальної інтенсивності болю від базового рівня до 15 тижня; розраховано за допомогою 11-бальної шкали оцінювання) було продемонстровано чисельно більше покращення стану пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, але це покращення не досягло статистичної значущості. Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, були запаморочення, нудота, головний біль, збільшення маси тіла та стомлюваність. Загальний профіль безпеки у підлітків був подібним до такого у дорослих із фіброміалгією.

Фармакокінетика.

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

Абсорбція.

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

Розподіл.

В ході доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у щурів, мишей та мавп. Прегабалін також проникає крізь плаценту в щурів і у молоко щурів у період лактації. У людини уявний 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 близько 98 % радіоактивної речовини виводилося з сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну — основного метаболіту препарату, що визначався в сечі, — становила 0,9 % введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер.

Виведення.

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

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

Лінійність/нелінійність.

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну у пацієнтів є низькою (менше 20 %). Фармакокінетика багаторазових доз є передбачуваною на підставі даних, отриманих при введенні одноразової дози. Таким чином, немає потреби у плановому контролі концентрації прегабаліну у плазмі крові.

Стать.

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

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

Спеціальних досліджень фармакокінетики з участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводили. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться з сечею переважно в незміненому вигляді, то малоймовірно, щоб порушення функції печінки могло значно 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 в ході 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 у 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 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 зменшення з віком. Таке зменшення кліренсу прегабаліну при його застосуванні перорально узгоджується зі зменшенням кліренсу креатиніну, пов'язаним зі збільшенням віку. Пацієнтам з порушенням функції нирок, пов'язаним із віком, може потребуватися зменшення 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 у перерахуванні на мг/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль.

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

Епілесія.

Препарат Габана® показаний дорослим в якості додаткового лікування при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без неї.

Генералізований тривожний розлад.

Препарат Габана® показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

-

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дослідження *in vivo* та популяційний фармакокінетичний аналіз.

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

Пероральні контрацептиви, норетистерон та/або етинілестрадіол.

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

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС.

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

Взаємодія у пацієнтів літнього віку.

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

Особливості застосування.

Пацієнти з цукровим діабетом.

Відповідно до сучасної клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час застосування прегабаліну, можуть потребувати корекції дози гіпоглікемізуючих лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості.

Повідомлялося про розвиток реакцій гіперчутливості, зокрема ангіоневротичного набряку. У разі наявності таких симптомів ангіоневротичного набряку, як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів, слід негайно припинити застосування прегабаліну.

У зв'язку з лікуванням прегабаліном рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та токсико-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 симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити застосування прегабаліну і 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 (падінь) у пацієнтів літнього віку. Повідомлялося про втрату свідомості, сплутаність свідомості, а також порушення психіки. Тому пацієнтам слід бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі впливи лікарського засобу.

Порушення зору.

Під час досліджень про нечіткість зору частіше повідомляли пацієнти, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при постійному застосуванні препарату. Частота погіршення гостроти зору та змін полів зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами з групи плацебо; частота виникнення змін на очному дні була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

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

Ниркова недостатність.

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

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів.

Даних щодо відміни супутніх протиепілептичних препаратів після досягнення контролю над судомами в результаті додавання до лікування прегабаліну недостатньо, щоб перейти до монотерапії прегабаліном.

Симптоми відміни.

У деяких пацієнтів спостерігалися симптоми відміни після припинення коротко- або довгострокового лікування прегабаліном. Повідомлялося про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком лікування. Якщо застосування прегабаліну слід припинити, рекомендується це робити поступово протягом щонайменше 1 тижня незалежно від показань.

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час лікування 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.

Повідомлялося про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція здебільшого спостерігалася під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з серцево-судинними порушеннями. Слід з обережністю застосовувати прегабалін таким пацієнтам. 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 може бути пов'язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад антиспастичних препаратів), що необхідні для лікування цього стану. Цю обставину слід взяти до уваги при призначенні прегабаліну таким пацієнтам.

Пригнічення дихання.

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

Суїцидальне мислення та поведінка.

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

Тому необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак суїцидального мислення і поведінки та призначати відповідне лікування у випадках їх виникнення. Пацієнти (та особи, які доглядають за ними) повинні звернутися по медичну допомогу у разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки. Слід розглянути можливість припинення лікування прегабаліном у разі суїцидальних думок і поведінки.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Повідомлялося про явища, пов'язані з погіршенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (таких як непрохідність кишечника, паралітична непрохідність кишечника, запор) внаслідок прийому прегабаліну разом з лікарськими засобами, що можуть спричинити запори, наприклад опіоїдними анальгетиками. При комбінованому застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку).

Одночасне застосування з опіоїдами.

Рекомендується обережність при застосуванні прегабаліну одночасно з опіоїдами через ризик депресії ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів, що приймали прегабалін одночасно з опіоїдом, був підвищений ризик смерті, пов'язаної з опіоїдами, порівняно з вживанням опіоїдів окремо (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95% ДІ, 1,19 - 2,36]). Цей підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну (≤ 300 мг, 1,52 aOR [95% ДІ, 1,04 - 2,22]), і спостерігається тенденція до більшого ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, 2,55 aOR [95 % ДІ, 1,24 - 5,06]).

Неправильне застосування, зловживання або залежність.

Залежність від прегабаліну можлива при застосуванні терапевтичних доз препарату.

Повідомлялося про випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Перш ніж призначати прегабалін, слід ретельно оцінити ризик неправильного використання, зловживання або залежності. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам зі зловживанням різними речовинами в анамнезі; необхідно спостерігати за пацієнтом для виявлення симптомів неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну (повідомлялося про випадки розвитку звикання, перевищення призначеної дози; поведінки, спрямованої на отримання препарату).

Енцефалопатія.

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

Жінки репродуктивного віку / контрацепція.

Застосування прегабаліну у першому триместрі вагітності може спричинити значні вроджені

дефекти в плоді. Прегабалін не слід застосовувати в період вагітності, якщо тільки користь для матері явно не перевищує потенційний ризик для плоду. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Непереносимість лактози.

Препарат Габана® містить лактозу моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід приймати цей препарат.

Алергічні реакції.

Препарат Габана® у дозі 150 мг містить барвники діамантовий чорний та понсо 4R (пунцовий 4R), які можуть спричиняти алергічні реакції.

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.

В ході досліджень на тваринах була продемонстрована репродуктивна токсичність: прегабалін проникав через плаценту в щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту людини.

В обсерваційному дослідженні, проведеному в країнах Скандинавії, під час якого спостерігали за більш ніж 2700 вагітностями, у разі застосування прегабаліну в першому триместрі було продемонстровано більшу поширеність значних вроджених вад розвитку (ЗВВР) серед популяції дитячого віку (живих або мертвонароджених дітей), які піддавалися впливу прегабаліну, порівняно з популяцією, яка не піддавалася такому впливу (5,9 % порівняно з 4,1 %).

Ризик розвитку ЗВВР у популяції дитячого віку у разі застосування прегабаліну матерями у першому триместрі вагітності був дещо вищим порівняно з популяцією, яка не піддавалася такому впливу (скоригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14 [0,96–1,35]), та порівняно з популяцією, яка піддавалася впливу ламотриджину (1,29 [1,01–1,65]) або дулоксетину (1,39 [1,07–1,82]).

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

Лікарський засіб Габана® не слід застосовувати в період вагітності без нагальної потреби (призначати, лише коли користь для матері явно перевищує можливий ризик для плоду).

Годування груддю.

Прегабалін виділяється в грудне молоко (див. розділ «Фармакокінетика»). Вплив прегабаліну

на новонароджених/немовлят невідомий. Рішення, щодо припинення грудного вигодовування або припинення терапії прегабаліном повинно прийматися з урахуванням переваги від грудного вигодовування для дитини та користі терапії для жінки.

Фертильність.

Клінічні дані щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок відсутні.

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

У ході дослідження фертильності у самиць щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію. У ході дослідження фертильності у самців щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію та розвиток. Клінічна значущість цих результатів невідома.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Препарат Габана® приймати незалежно від прийому їжі.

Препарат Габана® призначений винятково для перорального застосування.

Дози.

Діапазон доз може змінюватися у межах 150–600 мг на добу. Дозу розділяють на 2 або 3 прийоми.

У разі необхідності отримання меншого дозування (25 мг або 50 мг) слід застосовувати прегабалін у іншій лікарській формі.

Нейропатичний біль.

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розділеної на 2 або 3 прийоми. Залежно від ефективності та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу після інтервалу від 3 до 7 днів, а за потреби – до максимальної

دوزی 600 мг на добу після додаткового семиденного інтервалу.

Епілепсія.

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розділеної на 2 або 3 прийоми. Залежно від ефективності та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Через ще один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад.

Дозу, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, можна змінювати в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування.

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

Фіброміалгія.

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

Припинення лікування прегабаліном.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Прегабалін виводиться з системного кровообігу у незміненому вигляді переважно за рахунок екскреції нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшення дози пацієнтам з порушеною функцією нирок слід проводити індивідуально, відповідно до кліренсу креатиніну (CL_{Cr}), як зазначено в таблиці 1 і визначено за формулою:



Прегабалін ефективно видаляється з плазми за допомогою гемодіалізу (50 % препарату

протягом 4 годин). Для пацієнтів на гемодіалізі добову дозу прегабаліну слід підбирати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу необхідно застосовувати додаткову дозу препарату (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Кліренс креатиніну (CL _{cr}), (мл/хв)	Загальна добова доза прегабаліну *		Режим дозування
	Початкова доза (мг/добу)	Максимальна доза (мг/добу)	
≥ 60	150	600	Двічі або тричі на добу
≥30-<60	75	300	Двічі або тричі на добу
≥15-<30	25-50	150	Раз або двічі на добу
< 15	25	75	Раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25	100	Одноразова доза

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

Додаткова доза – одноразова додаткова доза препарату.

-

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Застосування пацієнтам літнього віку (понад 65 років).

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Габана® 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 цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

Повідомлялося, що найчастішими 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 підтримуючих заходах та у разі потреби може включати гемодіаліз.

Побічні реакції.

У клінічній програмі дослідження прегабаліну його отримали понад 8900 пацієнтів, з них 5600 — учасники подвійно 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. У дослідженнях найчастішими побічними реакціями були запаморочення і сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними.

У таблиці 2 наведені всі побічні реакції, які виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо, та більше ніж в одного пацієнта; ці побічні реакції подані за класами систем органів та частотою (дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). Зазначені побічні реакції також можуть бути пов'язані з перебігом основного захворювання та/або супутнім застосуванням інших лікарських засобів.

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

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося після виходу прегабаліну на ринок, включені у перелік нижче та позначені у графі «Частота невідома».

Клас системи органів	Побічні реакції
<i>Інфекції та інвазії</i>	
Часті	Назофарингіт
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасті	Нейтропенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Нечасті	Гіперчутливість
Рідкі	Ангіоневротичний набряк, алергічна реакція, анафілактоїдні реакції
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i>	
Часті	Підвищений апетит
Нечасті	Втрата апетиту, гіпоглікемія
<i>З боку психіки</i>	
Часті	Ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, зниження лібідо, дезорієнтація, безсоння
Нечасті	Галюцинації, панічні атаки, збудження, неспокій, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, агресія, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія
Рідкі	Розгальмовування, суїцидальна поведінка, суїцидальні думки
Невідомо	Лікарська залежність
<i>З боку нервової системи</i>	

Дуже часті	Запаморочення, сонливість, головний біль
Часті	Атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезії, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія
Нечасті	Синкопе, ступор, міоклонія, втрата свідомості, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, порушення психіки, розлади мовлення, гіпорексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, загальне нездужання, апатія, навколоротова парестезія, міоклонус
Рідкі	Судоми, паросмія, гіпокінезія, дисфагія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна-Барре, внутрішньочерепна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдальні реакції, розлади сну, паркінсонізм
<i>З боку органів зору</i>	
Часті	Нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт
Нечасті	Втрата периферичного зору, порушення зору, набряк очей, дефекти поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенія, фотопсія, сухість в очах, підвищене слюзовиділення, подразнення очей, блефарит, порушення акомодатії, крововилив в око, світлобоязнь, набряк сітківки
Рідкі	Втрата зору, кератит, осцилопія, 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
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	
Часті	Вертиго
Нечасті	Гіперакузія
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	
Нечасті	Тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках
Рідкі	Подовження інтервалу QT, синусова тахікардія, синусова аритмія
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	
Часті	Фаринголарингеальний біль
Нечасті	Задихка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хрипіння, сухість слизової оболонки носа
Рідкі	Набряк легень, стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання
Частота невідома	Пригнічення дихання
<i>З боку травної системи</i>	
Часті	Блювання, нудота, запор, діарея, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, гастроентерит
Нечасті	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіперсекреція слини, гіпестезія ротової порожнини, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, набряк язика, ректальна кровотеча

Рідкі	Асцит, панкреатит, набряк язика, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальний абсцес
<i>Гепатобіліарні порушення.</i>	
Нечасті	Підвищений рівень печінкових ферментів*
Рідкі	Жовтяниця
Дуже рідкі	Печінкова недостатність, гепатит
<i>З боку шкіри і підшкірної тканини</i>	
Часті	Пролежні
Нечасті	Папульозне висипання, кропив'янка, гіпергідроз, свербіж, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикуло-бульозний висип
Рідкі	Синдром Стівенса-Джонсона, холодний піт, ексфолюативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики, токсико-епідермальний некроліз
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	
Часті	М'язові судоми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м'язів шиї
Нечасті	Набряк суглобів, міалгія, посіпування м'язів, біль у шиї, скутість м'язів
Рідкі	Рабдоміоліз
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	
Нечасті	Нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит
Рідкі	Ниркова недостатність, олігурія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Часті	Еректильна дисфункція, імпотенція
Нечасті	Статева дисфункція, затримка еякуляції, дисменорея, біль у молочних залозах, лейкорея, менорагія, метрорагія
Рідкі	Аменорея, виділення з молочних залоз, збільшення молочних залоз, гінекомастія, цервіцит, баланіт, епідидиміт
<i>Загальні розлади</i>	
Часті	Периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп'яніння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність
Нечасті	Генералізований набряк, набряк обличчя, скутість у грудях, біль, жар, спрага, озноб, загальна слабкість, нездужання, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості
Рідкі	Гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок
<i>Лабораторні дослідження</i>	
Часті	Збільшення маси тіла
Нечасті	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
Рідкі	Зменшення рівня лейкоцитів у крові

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

У деяких пацієнтів спостерігалися симптоми відміни після припинення коротко- або довгострокового лікування прегабаліном. Повідомлялося про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, біль, гіпергідроз і запаморочення. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком лікування.

Стосовно припинення довгострокового лікування прегабаліном немає жодних даних щодо частоти та тяжкості симптомів відміни, пов'язаних з тривалістю застосування прегабаліну та його дозою.

Діти. Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у ході п'яти досліджень 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, $n = 65$; 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. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, пірексія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і пірексія (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику при застосуванні лікарського засобу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.