

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОГРАНІЯ®

(OGRANIA)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза мікрокристалічна; тальк;

склад оболонки капсули 75 мг: желатин, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171);

склад оболонки капсули 150 мг: желатин, азорубін, кармоїзин (Е 122), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171);

склад оболонки капсули 300 мг: желатин, азорубін, кармоїзин (Е 122), індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 75 мг: тверда желатинова капсула, циліндричної форми, кришечка та корпус капсули світло-рожевого кольору. Вміст капсули – порошок від білого до майже білого кольору;

капсули по 150 мг: тверда желатинова капсула, циліндричної форми, кришечка капсули – рожевого кольору, корпус – білого кольору. Вміст капсули – порошок від білого до майже білого кольору;

капсули по 300 мг: тверда желатинова капсула, циліндричної форми, кришечка капсули – коричнево-червоного кольору, корпус – білого кольору. Вміст капсули – порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби.
Код АТХ N03A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина прегабалін є аналогом гамма-аміномасляної кислоти ((S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота).

Механізм дії

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею ($\alpha_2\text{-d}$ -білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі.

Клінічна ефективність і безпека

Невропатичний біль

Прегабалін є ефективним для лікування діабетичної невропатії, постгерпетичної невралгії та ушкодження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах невропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у 10 контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю до 13 тижнів із режимом дозування препарату 2 рази на добу та у дослідженнях тривалістю 8 тижнів з режимом дозування препарату 3 рази на добу. Загалом профіль безпеки та ефективність для режиму дозування 2 або 3 рази на добу були подібними.

У процесі клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів, коли прегабалін застосовували для лікування невропатичного болю при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи (ЦНС), зменшення болю спостерігалось після першого тижня та зберігалось протягом усього періоду лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень з вивчення периферичного невропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалось покращення на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращення спостерігалось у 33 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів із групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У процесі контрольованих клінічних досліджень з вивчення невропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалось покращення на 50 % за шкалою оцінки болю.

Епілепсія

Додаткове лікування

Прегабалін вивчали під час трьох контрольованих клінічних досліджень тривалістю 12 тижнів з режимом дозування 2 або 3 рази на добу. Загалом профіль безпеки та ефективність для режимів дозування 2 та 3 рази на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалось 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 ($n=65$) із 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 молодше 4 років, метою яких була оцінка ефективності та безпеки прегабаліну як додаткової терапії парціальних судомних нападів, та відкритого дослідження безпеки тривалістю 1 рік за участю 54 дітей віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією вказують на те, що такі побічні реакції, як пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей спостерігаються частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні дітям (віком від 4 років до 16 років) призначали прегабалін по 2,5 мг/кг/добу (максимум 150 мг на добу), прегабалін по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо. Принаймні 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 молодше 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 складала 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.

Монотерапія (для пацієнтів зі щойно діагностованим захворюванням)

Прегабалін вивчали у процесі одного контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів із режимом дозування 2 рази на добу. Прегабалін не досяг більшої ефективності порівняно з ламотриджином, згідно з оцінкою через 6 місяців кінцевої точки – відсутність судомних нападів. Прегабалін та ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад

Прегабалін вивчався у процесі шести контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, у процесі одного дослідження тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку та одного довготривалого дослідження з вивчення профілактики рецидиву із 6-місячною подвійною сліпою фазою.

Полегшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривоги (НАМ-А) спостерігалось на першому тижні лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалось покращення на щонайменше 50 % загального показника НАМ-А від вихідного рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих 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. Офтальмологічне обстеження (у тому числі перевірка гостроти зору, формальна перевірка поля зору та

дослідження очного дна при розширеній зіниці) проводилося у понад 3600 пацієнтів під час контрольованих клінічних досліджень. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 4,8 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та в 11,7 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни очного дна виявлено у 1,7 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів із 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). До цих досліджень залучалися пацієнти з діагнозом «фіброміалгія» на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (поширений біль протягом 3 місяців в анамнезі та біль, наявний в 11 чи більше з 18 специфічних больових точок). Дослідження продемонстрували зниження болю за візуальною аналоговою шкалою. Покращення додатково було продемонстровано за загальною оцінкою пацієнта та за опитуванням щодо впливу фіброміалгії.

Діти. Було проведено плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за участю 107 дітей віком 12–17 років із 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 у рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які застосовували протиепілептичні препарати, та пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція

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

Розподіл

Доклінічні дослідження показали, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у

щурів, мишей та мавп. Прегабалін також проникає крізь плаценту в щурів і виділяється 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 радіоактивно міченого прегабаліну приблизно 98 % радіоактивних речовин виводиться зі сечею у вигляді незміненого прегабаліну. N-метильований дериват прегабаліну – основний метаболіт препарату, який визначався у сечі, – становив 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень рацемізації S-енантіомеру прегабаліну в R-енантіомер не відбувалося.

Виведення

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

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі 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 серед пацієнтів низька (менше 20 %). Фармакокінетика багаторазових доз є передбачуваною на основі даних, отриманих при введенні одноразової дози. Таким чином, немає потреби у плановому контролі концентрації прегабаліну в плазмі крові.

Стать

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

Ниркова недостатність

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

Печінкова недостатність

Спеціальні дослідження фармакокінетики за участю пацієнтів із печінковою недостатністю не проводились. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться зі сечею переважно в незміненому вигляді, малоймовірно, щоб порушення функції печінки могло значно впливати на концентрацію прегабаліну в плазмі крові.

Діти

Фармакокінетику прегабаліну оцінювали за участю дітей з епілепсією (вікові групи: від 1 до 23 місяців, від 2 до 6 років, від 7 до 11 років і від 12 до 16 років) при застосуванні доз 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу та 15 мг/кг/добу у процесі дослідження фармакокінетики та переносимості.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще час досягнення C_{max} був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому.

Значення C_{max} і площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) прегабаліну зростали лінійно зі збільшенням дози в кожній віковій групі. У дітей з масою тіла до 30 кг значення AUC були нижчими на 30 %, що обумовлено збільшенням на 43 % кліренсу, скоригованого за масою тіла, у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

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

У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу було показано, що кліренс креатиніну був значущою коваріатою для кліренсу перорального прегабаліну, а маса тіла була значущою коваріатою для уявного об'єму розподілу перорального прегабаліну, і цей зв'язок був аналогічним у дітей і дорослих пацієнтів.

Фармакокінетику прегабаліну у пацієнтів віком до 3 місяців не вивчали (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку

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

Період годування груддю

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні у дозі 150 мг кожні 12 годин (добова доза 300 мг) оцінювали у 10 жінок, які годували груддю, щонайменше через 12 тижнів після пологів. Годування груддю не впливало або мало незначний вплив на фармакокінетику прегабаліну. Прегабалін потрапляв у грудне молоко, при цьому його середні концентрації в рівноважному стані становили приблизно 76 % концентрації 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 % загальної добової дози матері в перерахуванні на міліграм на кілограм.

Клінічні характеристики.

Показання.

Невропатичний біль

Препарат Огранія® призначати для лікування невропатичного болю у дорослих при

ушкодженні периферичної та центральної нервової системи.

Епілепсія

Препарат Огранія® призначати як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих.

Генералізований тривожний розлад

Препарат Огранія® призначати для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

-

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки прегабалін екскретується переважно у незміненому вигляді зі сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини (менше 2 % дози виділяється зі 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

У дослідженнях *in vivo* не спостерігали значущої клінічної фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном або 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 препаратів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС

Прегабалін може посилити дію етанолу та лоразепаму. У процесі контрольованих клінічних досліджень одночасне введення багаторазових пероральних доз прегабаліну з оксикодоном, лоразепамом або етанолом не призводило до клінічно значущого впливу на функцію дихання. Після виходу препарату на ринок повідомлялося про виникнення дихальної недостатності, коми та летальні випадки у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС, зокрема у пацієнтів, які зловживали такими лікарськими засобами. Прегабалін, ймовірно, посилює порушення когнітивних та основних рухових функцій, спричинених застосуванням оксикодону.

Взаємодія у пацієнтів літнього віку

Спеціальні дослідження фармакодинамічної взаємодії з участю добровольців літнього віку не проводилися. Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Особливості застосування.

Пацієнти з цукровим діабетом

Пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час застосування прегабаліну, можуть потребувати корекції дози гіпоглікемічних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості

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

Тяжкі шкірні побічні реакції

У зв'язку з лікуванням прегабаліном рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона та токсико-епідермальний некроліз, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Під час призначення лікарського засобу слід повідомити пацієнту про характерні ознаки та симптоми і 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 спричинити виникнення травматичних випадків (падінь) у пацієнтів літнього віку. Зафіксовано втрату свідомості, сплутаність свідомості, а також порушення психіки. Тому пацієнтам слід порадити бути обережними, доки їм не стане відомо про вплив лікарського засобу.

Розлади зору

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 поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами із групи плацебо; частота виникнення змін очного дна була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Повідомлялося про побічні реакції з боку органів зору, зокрема про 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 лікарських засобів 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.

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 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 невропатичного болю у пацієнтів літнього віку зі серцево-судинними порушеннями. Слід з обережністю застосовувати прегабалін таким пацієнтам. При припиненні застосування прегабаліну це явище може зникнути.

Лікування невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку

Під час лікування невропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливості, була підвищеною. Це може бути пов'язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад, антиспастичних препаратів), які необхідні для лікування цього стану. Цю обставину слід взяти до уваги при призначенні прегабаліну таким пацієнтам.

Пригнічення дихання

Повідомлялося про випадки тяжкого пригнічення дихання у зв'язку із застосуванням прегабаліну. Пацієнти з порушеною дихальною функцією, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням депресантів ЦНС та особи літнього віку можуть мати більший ризик виникнення цієї тяжкої побічної реакції. Для цих пацієнтів може знадобитися коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та 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. Випадки суїцидального мислення та поведінки спостерігались у пацієнтів, які отримували прегабалін у постмаркетинговому періоді (див. розділ «Побічні реакції»). Епідеміологічне дослідження з використанням дизайну самоконтрольованого дослідження (порівняння періодів лікування з періодами без лікування в окремої людини) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та летальних випадків внаслідок самогубства у пацієнтів, які отримували прегабалін.

Пацієнти (та особи, що доглядають за ними) повинні звернутися за медичною допомогою у разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки.

Тому необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак суїцидального мислення і поведінки та призначати відповідне лікування у разі їх виникнення. Слід розглянути можливість припинення лікування прегабаліном у разі появи випадків суїцидального мислення і поведінки.

Порушення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

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

Одночасне застосування з опіоїдами

Рекомендується з обережністю призначати прегабалін одночасно з опіоїдами через ризик пригнічення ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У дослідженні «випадок-контроль» пацієнти, які приймали прегабалін одночасно з опіоїдами, мали підвищений ризик смерті, пов'язаної з опіоїдами, порівняно із вживанням тільки опіоїдів (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95% ДІ, 1,19-2,36]). Цей підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну (≤ 300 мг, aOR 1,52 [95% ДІ, 1,04-2,22]), також спостерігалася тенденція до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, aOR 2,51 [95 % ДІ 1,24-5,06]).

Неправильне застосування, зловживання або залежність

Реєструвалися випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам зі зловживанням різними речовинами в анамнезі. Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо виникнення симптомів неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну (повідомлялося про випадки розвитку звикання, перевищення призначеної дози; поведінки, спрямованої на отримання препарату).

Енцефалопатія

Випадки енцефалопатії виникали переважно у пацієнтів зі супутніми захворюваннями, що можуть викликати енцефалопатію.

Жінки репродуктивного віку

Застосування прегабаліну протягом I триместру вагітності може спричиняти серйозні вроджені

вади розвитку (ВВР) у майбутньої дитини. Лікарський засіб Огранія® не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода. Жінки репродуктивного віку протягом лікування прегабаліном повинні використовувати ефективні засоби контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Допоміжні речовини

Препарат Огранія® містить лактози моногідрат. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб у дозуванні 150 мг та 300 мг містить азорубін та кармоїзин (Е 122), що може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку під час лікування слід використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність

Дослідження на тваринах свідчили про репродуктивну токсичність. Прегабалін проникає через плаценту у щурів.

Прегабалін може проникати через плаценту людини.

Серйозні вроджені вади розвитку (ВВР)

Дані скандинавського обсерваційного дослідження з участю більш ніж 2700 вагітних жінок, які застосовували прегабалін у першому триместрі, продемонстрували більш високу поширеність серйозних ВВР серед дітей (живих або мертвонароджених), які зазнали внутрішньоутробного впливу прегабаліну порівняно з популяцією дітей, які такого впливу не мали (5,9 % проти 4,1 %).

Ризик розвитку серйозних ВВР серед дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу прегабаліну у I триместрі вагітності був дещо вищим порівняно з популяцією дітей, які такого впливу не мали (коригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14 (0,96–1,35)), та порівняно з популяцією, яка зазнала вплив ламотриджину (1,29 (1,01–1,65)) або дулоксетину (1,39 (1,07–1,82)).

Аналіз специфіки ВВР продемонстрував більш високий ризик щодо орофасціальних незрощень та дефектів очей, нервової або сечостатевої системи, але показники були невеликими, а оцінки неточними.

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

Період годування груддю

Прегабалін виділяється в грудне молоко (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Вплив прегабаліну на новонароджених/немовлят невідомий. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії прегабаліном з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі терапії для жінки.

Репродуктивна функція

Немає клінічних відомостей щодо впливу прегабаліну на репродуктивну функцію жінок.

Під час клінічного дослідження впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі отримували дозу прегабаліну 600 мг на добу. Після 3-місячного лікування жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

Дослідження фертильності продемонструвало наявність негативного впливу на репродуктивну функцію самок щурів та наявність негативного впливу на репродуктивну функцію та розвиток самців щурів. Клінічна значущість цих результатів невідома.

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

Препарат Огранія® може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Також препарат може викликати 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, роботи зі складною технікою та від іншої потенційно небезпечної діяльності доти, доки не стане відомо, чи цей лікарський засіб впливає на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Препарат Огранія® можна приймати незалежно від вживання їжі.

Препарат Огранія® призначений виключно для перорального застосування.

Дози

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

Невропатичний біль

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розділеної на 2 прийоми. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після інтервалу від 3 до 7 днів, а за потреби – до максимальної дози 600 мг на добу після додаткового 7-денного інтервалу.

Епілепсія

Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розділеної на 2 прийоми. Залежно від ефективності та переносимості препарату в окремого пацієнта дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад

Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися у 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 окремим пацієнтам 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. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

Припинення лікування прегабаліном

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Прегабалін виводиться зі системного кровообігу у незміненому вигляді переважно за рахунок екскреції нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшення дози пацієнтам із порушеннями функції нирок слід проводити індивідуально, як зазначено в таблиці 1, відповідно до кліренсу креатиніну (CL_{cr}), визначеного за формулою:

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

Таблиця 1

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

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

	25	100	Одноразово
--	----	-----	------------

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

Фіброміалгія

Зазвичай доза препарату для більшості пацієнтів становить 300–450 мг на добу. Прийом препарату слід починати з дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг на добу) та можна підвищувати залежно від ефективності та переносимості до 150 мг 2 рази на добу (300 мг на добу) протягом одного тижня. Пацієнтам, для яких дозування 300 мг на добу недостатньо ефективне, дозу можна підвищити до 225 мг 2 рази на добу (450 мг на добу). Якщо необхідно, дозу можна підвищити ще через тиждень до максимальної – 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.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Застосування пацієнтам літнього віку (віком від 65 років)

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Огранія® дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Доступна дотепер інформація наведена у розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак, спираючись на них, неможливо надати жодних рекомендацій щодо дозування цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

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

Лікування передозування прегабаліном полягає у загальних підтримуючих заходах та за потреби може включати гемодіаліз.

Побічні реакції.

У клінічній програмі 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, в групі прегабаліну були запаморочення та сонливість.

Побічні реакції подано за класами та 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 (неможливо оцінити за наявними даними).

У кожній групі за частотою виникнення побічні ефекти представлено в порядку зниження ступеня їхньої серйозності.

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

Під час лікування 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 «Особливості застосування»).

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

Таблиця 2

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

Дуже часто	Запаморочення, сонливість, головний біль
Часто	Атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезії, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія, амнезія, гіпестезія
Нечасто	<i>Втрата свідомості</i> , синкопе, ступор, міоклонія, психомоторна гіперактивність, агевзія, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, розлади мовлення, гіпореклексія, гіперестезія, відчуття печіння, навколоротова парестезія, міоклонус, <i>порушення психіки, загальне нездужання, апатія</i>
Рідко	Гіпокінезія, паросмія, дисграфія, залежність, маніакальні реакції, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гійєна-Барре, інтракраніальна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну, гіпалгезія, судоми, паркінсонізм
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	Нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт
Нечасто	Порушення зору, набряк очей, дефект поля зору, погіршення гостроти зору, біль в очах, астенопія, сухість очей, посилена слюзотеча, порушення акомодациї, блефарит, крововилив в очне яблуко, світлочутливість, набряк сітківки, фотопсія, втрата периферичного зору, подразнення очей
Рідко	<i>Втрата зору, кератит</i> , 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
<i>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	
Часто	Вертиго
Нечасто	Гіперакузія
<i>З боку серця</i>	
Нечасто	Тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, <i>застійна серцева недостатність</i>
Рідко	Синусова тахікардія, синусова аритмія, <i>подовження інтервалу QT</i>
<i>Судинні розлади</i>	
Нечасто	Припливи, гарячі припливи, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, відчуття холоду у кінцівках
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	
Часто	Фаринголарингеальний біль
Нечасто	Задишка, сухість слизової носа, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, хрипіння, риніт
Рідко	<i>Набряк легень</i> , стиснення у горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання
Частота невідома	Пригнічення дихання
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Блювання, <i>нудота</i> , сухість у роті, запор, метеоризм, гастроентерит, здуття живота, діарея
Нечасто	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, надмірне слиновиділення, оральна гіпестезія, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкові кровотечі, мелена, ректальна кровотеча
Рідко	Асцит, панкреатит, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальні абсцеси, <i>набряк язика</i>

Гепатобіліарні порушення	
Нечасто	Підвищений рівень печінкових ферментів (збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ))
Рідко	Жовтяниця
Дуже рідко	Печінкова недостатність, гепатит
З боку шкіри та підшкірної тканини	
Часто	Пролежні
Нечасто	Папульозне висипання, гіпергідроз, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикулобульозний висип, <i>свербіж</i> , кропив'янка
Рідко	холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, ураження нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики, <i>синдром Стівенса — Джонсона</i> , токсико-епідермальний некроліз
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	
Часто	Судоми м'язів, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м'язів шиї
Нечасто	Посіпування м'язів, набряк суглобів, міалгія, ригідність м'язів, біль у шиї
Рідко	Рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи	
Нечасто	Нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит
Рідко	Ниркова недостатність, олігурія, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит, <i>затримка сечовипускання</i>
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	
Часто	Еректильна дисфункція, імпотенція
Нечасто	Затримка еякуляції, сексуальна дисфункція, лейкорея, менорагія, метрорагія, дисменорея, біль у молочних залозах
Рідко	Аменорея, виділення з молочних залоз, збільшення молочних залоз, цервіцит, баланіт, епідидиміт, <i>гінекомастія</i>
Загальні розлади та реакції в місці введення	
Часто	Порушення ходи, відчуття сп'яніння, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, набряки, незвичні відчуття, падіння
Нечасто	Скутість у грудях, загальна слабкість, спрага, біль, нездужання, озноб, абсцес, реакції фоточутливості, генералізований набряк, <i>набряк обличчя</i> , жар, запалення жирової тканини
Рідко	Гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок
Дослідження	
Часто	Збільшення маси тіла
Нечасто	Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення рівня глюкози у крові, зменшення вмісту калію у крові, зниження маси тіла, підвищення рівня креатиніну у крові
Рідко	Зменшення рівня лейкоцитів у крові

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, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком лікування.

Стосовно припинення довгострокового лікування прегабаліном дані вказують на те, що частота та тяжкість симптомів відміни можуть бути дозозалежними.

Діти. Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у процесі п'яти досліджень, проведених за участю педіатричних пацієнтів із парціальними судомними нападами з вторинною генералізацією або без неї (12-тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 4 до 16 років, n=295; 14-денне дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років, n=175; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n=65 та два відкритих дослідження безпеки тривалістю 1 рік, n=54 та n=431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найпоширенішими побічними явищами, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, пірексія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт.

Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігались у 14-денному дослідженні лікування прегабаліном були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів та пірексія (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Капсули по 75 мг: по 7 капсул у блістері; по 2 блістери у пачці.

Капсули по 150 мг та 300 мг: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.