ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Прегабалін-Дарниця

(Pregabalin-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: pregabalin;

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

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк;
тверді желатинові капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришкою і корпусом білого або майже білого кольору, які містять порошок білого або майже білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина – прегабалін, яка є аналогом гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота].

Механізм дії

Прегабалін зв’язується з допоміжною субодиницею (a_2–d білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека

Нейропатичний біль

Під час досліджень була продемонстрована ефективність прегабаліну для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність

прегабаліну при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у процесі 10 контрольованих клінічних досліджень тривалістю до 13 тижнів із режимом дозування прегабаліну 2 рази на добу та в процесі досліджень тривалістю до 8 тижнів із режимом дозування 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки та ефективності для режимів дозування 2 та 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 спостерігалося після першого тижня та зберігалося протягом усього періоду лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращання спостерігалося у 33 % пацієнтів, а також у 18 % пацієнтів із групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, частка пацієнтів, які відповіли на терапію, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У процесі контрольованого клінічного дослідження нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

Епілепсія

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

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалося вже на першому тижні.

Діти. Ефективність та безпека застосування прегабаліну як допоміжного засобу при епілепсії для дітей віком до 12 років та для підлітків не встановлені. Побічні реакції, що спостерігалися в дослідженні з вивчення фармакокінетики та переносимості, до якого були включені пацієнти віком від 3 місяців до 16 років (n=65) із парціальними судомними нападами, були подібні до побічних реакцій у дорослих. Результати 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження за участі 295 дітей віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебо-контрольованого дослідження за участі 175 дітей віком від 1 місяця до 4 років, метою яких була оцінка ефективності та безпеки прегабаліну як додаткової терапії парціальних судомних нападів, та двох відкритих досліджень безпеки тривалістю 1 рік за участі 54 та 431 дитини 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 (віком від 4 до 16 років) призначали прегабалін по 2,5 мг/кг/добу (максимум 150 мг на добу), прегабалін по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо. Відсоток пацієнтів зі зменшенням частково судомних нападів, принаймні 50 % зменшення парціальних судомних нападів, порівняно з початковим рівнем, спостерігалося у 40,6 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу (p=0,0068 порівняно з плацебо), 29,1 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 2,5 мг/кг/добу (p=0,2600 порівняно з плацебо) та 22,6 % тих, хто отримував

плацебо.

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

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні 219 пацієнтам із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами (віком від 5 до 65 років, з яких 66 − віком від 5 до 16 років) було призначено прегабалін 5 мг/кг/добу (максимум 300 мг на добу), 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо як допоміжну терапію. Відсоток пацієнтів із принаймні на 50 % зниженням частоти первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів становив 41,3 %, 38,9 % та 41,7 % для прегабаліну 5 мг/кг/добу, прегабаліну 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 із режимом дозування 2 рази на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто однакового рівня ефективності порівняно зі застосуванням ламотриджину, згідно з оцінкою через 6 місяців за кінцевою точкою – відсутністю судомних нападів. Прегабалін і ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад

Прегабалін вивчали у процесі 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів за участі пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження профілактики рецидиву з подвійно сліпою фазою профілактики рецидиву тривалістю 6 місяців.

Зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривожності (HAM-A) спостерігалося вже на першому тижні.

У процесі контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалося покращання не менш ніж на 50 % за загальною кількістю балів за шкалою HAM-A від початкового рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. Офтальмологічне обстеження (включаючи перевірку гостроти зору, формальну перевірку поля зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) у рамках контрольованих клінічних досліджень проводили у понад 3600 пацієнтів. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів у групі прегабаліну та у 4,8 % пацієнтів у групі плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 11,7 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни очного дна виявлені у 1,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів у групі 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 «фіброміалгія» на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (поширений біль протягом 3 місяців в анамнезі та біль, наявний 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 проведено плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за участі 107 дітей віком від 12 до 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 приймали протиепілептичні лікарські засоби, та у пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція

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

Розподіл

У процесі доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у мишей, щурів і мавп. Встановлено, що у щурів прегабалін проникає крізь плаценту та проникає у молоко у період лактації. У людини об'єм розподілу прегабаліну після перорального застосування становить приблизно 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм

У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози міченого радіоактивною міткою прегабаліну приблизно 98 % радіоактивної речовини виводилося із сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну – основного метаболіту прегабаліну, що визначався у сечі, – становила 0,9 % введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в

R-енантіомер.

Виведення

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

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі необхідна корекція дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (< 20 %). Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні є передбачуваною на підставі даних, отриманих при застосуванні 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 концентрацію прегабаліну у плазмі крові.

Ниркова недостатність

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

Печінкова недостатність

Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів із печінковою недостатністю не проводили. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться із сечею, переважно у незміненому вигляді, то малоймовірно, що порушення функції печінки має значущий вплив на концентрацію прегабаліну у плазмі крові.

Діти

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

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще t_{max} 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 (віком від 65 років)

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).

Період годування груддю

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні в 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 проникав у грудне молоко, при цьому його середня концентрація в рівноважному стані становила 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 на добу або у максимальній дозі 600 мг на добу, становить 0,31 або 0,62 мг/кг/добу відповідно. Ці розраховані дози становлять приблизно 7 % загальної добової дози матері у перерахуванні на мг/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль

Лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія

Додаткова терапія при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без такої у дорослих.

Генералізований тривожний розлад

Лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дослідження in vivo та популяційний фармакокінетичний аналіз

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

Пероральні контрацептиви, норетистерон та (або) етинілестрадіол

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

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС

Прегабалін може потенціювати ефекти етанолу та лоразепаму.

У період постмаркетингового нагляду повідомляли про випадки дихальної недостатності, коми та летального наслідку у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з опіоїдами та/або з іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС. Прегабалін, імовірно, посилює порушення когнітивних та основних моторних функцій, спричинені оксикодоном.

Взаємодії у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років)

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії за участі добровольців літнього віку не проводили. Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Пацієнти з цукровим діабетом

Відповідно до чинної клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час терапії прегабаліном, можуть потребувати корекції дози цукрознижувальних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості

Після виходу прегабаліну на ринок повідомляли про розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк. При виникненні таких симптомів ангіоневротичного набряку як-от: набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів, застосування прегабаліну слід негайно припинити.

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

Застосування прегабаліну супроводжувалося появою запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик виникнення травматичних випадків (падіння) у пацієнтів літнього віку. Також після виходу прегабаліну на ринок повідомляли про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості та порушення психіки. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі ефекти цього лікарського засобу.

Розлади зору

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які приймали прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. У процесі клінічних досліджень, в яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків погіршення гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами із групи плацебо; частота виникнення змін очного дна була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Також повідомляли про побічні реакції з боку органів зору, включаючи втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, багато з яких були тимчасовими. Після припинення застосування прегабаліну ці симптоми з боку органів зору можуть зникнути або зменшитися.

Ниркова недостатність

Зафіксовано випадки розвитку ниркової недостатності, яка іноді була оборотною після припинення застосування прегабаліну.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомляли про випадки ТШПР, зокрема синдром Стівенса-Джонсона та токсико-епідермальний некроліз з частотою рідко, які можуть бути небезпечними для життя та здоров'я. Під час призначення лікарського засобу Прегабалін-Дарниця пацієнти і лікарі повинні уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити лікарський засіб та розглянути альтернативне лікування.

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів

Дотепер недостатньо даних щодо того, чи можна відміняти супутні протиепілептичні лікарські засоби після того, як у результаті додавання прегабаліну до терапії буде досягнуто контролю за судомами, щоб перейти на монотерапію прегабаліном.

Симптоми відміни

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном

спостерігалися симптоми відміни лікарського засобу. Повідомляли про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, біль, судоми, гіпергідроз, запаморочення та суїцидальні думки, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час терапії прегабаліном або невдовзі після його відміни.

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

Повідомляли про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція спостерігалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з наявними серцево-судинними порушеннями. Таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. При припиненні застосування прегабаліну це явище може зникнути.

Лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ураження спинного мозку

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, а також побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливості. Це може бути пов’язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад, антиспастичних лікарських засобів), необхідних для лікування цього стану. Цю обставину слід брати до уваги, призначаючи прегабалін при такому стані.

Пригнічення дихання

Зафіксовані повідомлення про тяжке пригнічення дихання у зв’язку із застосуванням прегабаліну. Пацієнти з порушеною дихальною функцією, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням депресантів ЦНС та пацієнти літнього віку можуть мати більший ризик виникнення цієї тяжкої побічної реакції. Цим пацієнтам може знадобитися коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Суїцидальне мислення та поведінка

Зафіксовані повідомлення про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними лікарськими засобами за деякими показаннями. За результатами мета-аналізу даних, отриманих у процесі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів, також спостерігалося невелике підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості підвищеної його появи при застосуванні прегабаліну.

У зв’язку з цим необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак суїцидального мислення й поведінки і розглянути доцільність призначення відповідного лікування. У разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки пацієнти (та особи, що доглядають за ними) повинні звернутися за медичною допомогою.

Порушення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

Є повідомлення про явища, пов’язані з порушеннями функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (непрохідність кишечника, паралітична непрохідність кишечника, запор), при застосуванні прегабаліну разом із лікарськими засобами, що можуть спричинити запор, наприклад опіоїдними анальгетиками. При одночасному застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у пацієнтів літнього віку та жінок молодшого 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, підвищений ризик летальності, пов’язаної з опіоїдами, був у пацієнтів, які застосовували прегабалін одночасно з опіоїдом, порівняно з таким при застосуванні лише опіоїдів (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95 % ДІ, 1,19–2,36]). Такий підвищений ризик спостерігався при застосуванні низьких доз прегабаліну (≤ 300 мг, 1,52 aOR [95 % ДІ, 1,04–2,22]) з тенденцією до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг, 2,55 aOR [95 % ДІ 1,24–5,06]).

Неправильне застосування, зловживання або залежність

Зафіксовані повідомлення про випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам зі зловживанням різними речовинами в анамнезі; необхідно спостерігати за пацієнтом для виявлення симптомів неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну (зокрема, випадки розвитку звикання, перевищення призначеної дози; поведінки, спрямованої на отримання лікарського засобу).

Енцефалопатія

Зафіксовані повідомлення про випадки енцефалопатії, що виникали переважно у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що можуть спровокувати енцефалопатію.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 58,25/116,5/233 мг лактози моногідрату, тому необхідно з обережністю застосовувати його хворим на цукровий діабет. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/засоби контрацепції для жінок і чоловіків

Оскільки потенційний ризик для людини невідомий, жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність

Належні дані щодо застосування прегабаліну вагітними жінками відсутні.

У процесі досліджень на тваринах була продемонстрована репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

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

Період годування груддю

Невелика кількість прегабаліну була виявлена у молоці жінок, які годують груддю. Тому не рекомендовано застосовувати даний лікарський засіб жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Клінічні дані щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок відсутні.

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

У процесі дослідження фертильності у самиць щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію. У процесі 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.

Лікарський засіб може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Може спричиняти запаморочення і сонливість, що впливатиме на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою та від іншої потенційно небезпечної діяльності, поки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Застосовувати незалежно від вживання їжі.

Даний лікарський засіб призначений винятково для перорального застосування.

Дози

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

Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна починати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 у 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу для лікування фіброміалгії становить від 300 до 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 лікарського засобу 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). Хоч є 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 переважно нирками, слід коригувати дозу лікарського засобу 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 (CLcr), який визначають за формулою:

$$CL_{cr}(\text{мл/хв}) = \left[\frac{1{,}23 \times [140 - \text{вік (роки)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{рівень креатиніну у плазмі крові (ммоль/л)}} \right] (\text{X } 0{,}85 \text{ для жінок})$$

Прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (50 % лікарського засобу 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 лікарського засобу (див. Таблицю).

Таблиця

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 або 3 рази на добу
≥ 30 – < 60	75	300	2 або 3 рази на добу
≥ 15 – < 30	25–50	150	1 або 2 рази на добу
< 15	25	75	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25	100	Одноразова доза

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

Додаткова доза – це додаткова одноразова доза.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Діти.

Безпека та ефективність прегабаліну при його застосуванні дітям (віком до 18 років) не встановлені. Доступна дотепер інформація наведена в розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак, спираючись на них, неможливо надати жодних рекомендацій щодо дозування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Найчастішими побічними реакціями при передозуванні прегабаліну були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також надходили повідомлення про судоми. Рідко повідомлялося про випадки коми.

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

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 лікарського засобу 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 лікарського засобу дослідження, у групі прегабаліну були запаморочення та сонливість.

Нижче наведені всі побічні реакції, що виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо, та більше ніж у одного пацієнта. Ці побічні реакції перелічені за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлено у порядку зниження ступеня їхньої серйозності.

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

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, частота побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливість (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткові побічні реакції, про які повідомляли після виходу прегабаліну на ринок, наведені далі та позначені курсивом.

З боку органів зору

Часто: нечіткість зору, диплопія, кон’юнктивіт.

Нечасто: втрата периферичного зору, порушення зору, набряк очей, дефекти поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість в очах, підвищене сльозовиділення, подразнення очей, блефарит, порушення акомодації, крововилив в око, світлобоязнь, набряк сітківки.

Рідко: *втрата зору, кератит*, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбізм, яскравість зору, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м’яза, ірит, кератокон’юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Часто: вертиго.

Нечасто: гіперакузія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: фаринголарингеальний біль.

Нечасто: задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хропіння, сухість слизової оболонки носа.

Рідко: *набряк легень*, стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання.

Частота невідома: пригнічення дихання.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: блювання, *нудота*, запор, *діарея*, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, гастроентерит.

Нечасто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіперсекреція слини, гіпестезія ротової порожнини, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, ректальна кровотеча.

Рідко: асцит, панкреатит, *набряк язика*, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальний абсцес.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Нечасто: підвищений рівень печінкових ферментів*.

Рідко: жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність, гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи

Нечасто: нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит.

Рідко: ниркова недостатність, олігурія, *затримка сечі*, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит.

З боку обміну речовин, метаболізму

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: втрата апетиту, гіпоглікемія.

З боку нервової системи

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Часто: атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам’яті,

порушення уваги, парестезія, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія.

Нечасто: синкопе, ступор, міоклонія, *втрата свідомості*, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, *порушення психіки*, розлади мовлення, гіпорефлексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, *загальне нездужання,* апатія, навколоротова парестезія, міоклонус.

Рідко: *судоми*, паросмія, гіпокінезія, дисфагія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна–Барре, внутрішньочерепна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну, паркінсонізм.

З боку психіки

Часто: ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо.

Нечасто: галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, *агресія*, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія.

Рідко: розгальмовування.

З боку серця

Нечасто: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, *застійна серцева недостатність*.

Рідко: *подовження інтервалу QT*, синусова тахікардія, синусова аритмія.

З боку судин

Нечасто: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках.

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія.

З боку імунної системи.

Нечасто: *гіперчутливість.*

Рідко: *ангіоневротичний набряк, алергічні реакції,* анафілактоїдні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: пролежні.

Нечасто: папульозне висипання, кропив’янка, гіпергідроз, *свербіж,* алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикуло-бульозні висипання.

Рідко: *синдром Стівенса–Джонсона*, токсико-епідермальний некроліз, холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний

висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Часто: м’язові судоми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м’язів шиї.

Нечасто: набряк суглобів, міалгія, посіпування м’язів, біль у шиї, скутість м’язів.

Рідко: рабдоміоліз.

З боку репродуктивної системи та функції 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

Часто: периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп’яніння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність.

Нечасто: генералізований набряк, *набряк обличчя*, скутість у грудях, біль, жар, спрага, озноб, астенія, загальна слабкість, нездужання, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості.

Рідко: гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок.

Інфекції та інвазії

Часто: назофарингіт.

Лабораторні показники

Часто: збільшення маси тіла.

Нечасто: збільшення рівня креатинфосфокінази в крові, збільшення рівня глюкози в крові, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення рівня креатиніну в крові, зменшення рівня калію в крові, зменшення маси тіла.

Рідко: зменшення рівня лейкоцитів у крові.

* Збільшення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази.

-

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми відміни лікарського засобу. Були повідомлення про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, біль, гіпергідроз, запаморочення та суїцидальні думки, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

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

Діти. Профіль безпеки прегабаліну, встановлений у процесі п’яти досліджень, проведених за участі педіатричних пацієнтів із парціальними судомними нападами із вторинною генералізацією або без неї (12-тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 4 до 16 років, n=295; 14-денне дослідження ефективності й безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до менше 4 років, n=175; дослідження фармакокінетики та переносимості лікарського засобу, n=65 та двох відкритих досліджень безпеки тривалістю 1 рік, n=54 та n=431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігались у 12-тижневому дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, піреxсія, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт. Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігались у 14-денному дослідженні терапії прегабаліном, були сонливість, інфекції верхніх дихальних шляхів і піреxсія (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 75 мг або по 150 мг

По 7 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 3, або по 4, або по 8 контурних чарункових упаковок у пачці.

Капсули по 300 мг

По 7 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 3 контурні чарункові упаковки у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.