

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕОГАБІН 75

(NEOGABIN 75)

НЕОГАБІН 150

(NEOGABIN 150)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

1 капсула містить 75 мг або 150 мг прегабаліну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, тальк; *тверда желатинова капсула:* желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули білого кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору. Допускається наявність спресованих стовпчиків або грудочок, які при надавлюванні розпадаються.

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

Код АТХ N02BF02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина – прегабалін, що являє собою похідне гамма-аміномасляної кислоти ((S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота).

Механізм дії.

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2 -d-білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпека.

Нейропатичний біль.

Відомо, що під час досліджень було продемонстровано 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 й ефективності для обох режимів дозування 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 периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували 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 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 нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось покращення на 50 % за шкалою оцінки болю.

Епілепсія.

Додаткове лікування.

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

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалось вже на першому тижні його застосування.

Діти.

Ефективність та безпека прегабаліну в якості допоміжного засобу при лікуванні епілепсії для дітей віком до 12 років та для підлітків не встановлені. Побічні реакції, що спостерігалися у 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 участі 295 дітей віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебо-контрольованого дослідження за участі 175 дітей віком від 1 місяця до менше 4 років, метою якого була оцінка ефективності

та безпеки прегабаліну як додаткової терапії парціальних судомних нападів, та двох відкритих досліджень з вивчення безпеки тривалістю 1 рік за участі 54 та 431 дітей відповідно, віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією вказують на те, що такі побічні реакції, як пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей спостерігали частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» й «Побічні реакції»).

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні дітям (віком від 4 до 16 років) призначали прегабалін по 2,5 мг/кг на добу (максимум — 150 мг/добу), прегабалін по 10 мг/кг на добу (максимум — 600 мг/добу) або плацебо. Принаймні 50 % зменшення парціальних судомних нападів, у порівнянні з вихідним рівнем, спостерігалось у 40,6 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу ($p = 0,0068$ порівняно з плацебо), у 29,1 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 2,5 мг/кг на добу ($p = 0,2600$ порівняно з плацебо) та у 22,6 % пацієнтів, які отримували 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 для прегабаліну в дозі 7 мг/кг/добу, 5,4 та 1,4 для прегабаліну в дозі 14 мг/кг/добу та 2,9 і 2,3 для плацебо. Прегабалін у дозі 14 мг/кг/добу значно зменшував логарифмічно перетворену частоту парціальних судомних нападів у порівнянні з плацебо ($p = 0,0223$); прегабалін у дозі 7 мг/кг/добу не продемонстрував покращення порівняно з плацебо.

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 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 одного контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування двічі на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто того ж рівня ефективності, як при застосуванні ламотриджину, за результатами порівняльної оцінки через 6 місяців за кінцевою точкою - відсутністю судомних нападів. При цьому, 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 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 (НАМ-А) спостерігалось вже на першому тижні лікування прегабаліном.

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 вихідного рівня до

кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. Офтальмологічне обстеження (включаючи перевірку гостроти зору, формальну перевірку поля зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) у рамках контрольованих клінічних досліджень проводилося 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 було виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 11,7 % пацієнтів з групи плацебо. Зміни на очному дні були виявлені у 1,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів у групі плацебо.

Фіброміалгія.

Ефективність прегабаліну була встановлена у одному 14-тижневому подвійно 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, присутній в 11 чи більше з 18 специфічних больових точок). Дослідження продемонстрували зниження болю за візуальною аналоговою шкалою. Покращення додатково було продемонстровано за загальною оцінкою пацієнта та за опитуванням щодо впливу фіброміалгії на якість життя.

Діти.

Було проведено плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за участі 107 дітей віком 12–17 років з фіброміалгією, які застосовували прегабалін у дозі 75–450 мг на добу. За результатами оцінки первинної кінцевої точки ефективності (зміна загальної інтенсивності болю від базового рівня до 15 тижня, що було розраховано за допомогою 11-бальної шкали оцінювання) було продемонстровано суттєве покращення стану пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, але це покращення не було статистично значущим. Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися у 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.

Відомо, що фармакокінетичні показники прегабаліну у рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які застосовують протиепілептичні препарати, і пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція.

Прегабалін швидко всмоктується при пероральному прийомі натще і досягає максимальних концентрацій у плазмі протягом 1 години після разового та багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить 90 % і не залежить від дози. Після багаторазового застосування рівноважний стан досягається через 24–48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується при одночасному прийомі з їжею, у результаті чого максимальна концентрація (C_{max}) зменшується приблизно на 25–30 %, а

час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) сповільнюється приблизно на 2,5 години. Однак застосування прегабаліну одночасно з їжею не мало клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції.

Розподіл.

Відомо, що у доклінічних дослідженнях було продемонстровано, що прегабалін легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, а також крізь плаценту і виділяється в молоко у період лактації. Умовний об'єм розподілу прегабаліну після перорального прийому становить близько 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми.

Метаболізм.

У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози радіоактивно міченого прегабаліну приблизно 98 % радіоактивних речовин виводиться із сечею у вигляді незміненого прегабаліну. N-метильований дериват прегабаліну (основний метаболіт прегабаліну, що визначається у сечі) становив 0,9 % від введеної дози. Рацемізація S-енантіомера в R-енантіомер відсутня.

Виведення.

Прегабалін виводиться із системного кровообігу головним чином за рахунок екскреції нирками у незміненому вигляді. Середній період напіввиведення прегабаліну дорівнює 6,3 години. Плазмовий і нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні кліренсу креатиніну. Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам, яким проводять гемодіаліз, необхідно коригувати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лінійність/нелінійність.

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого інтервалу доз. Міжсуб'єктна фармакокінетична варіабельність для прегабаліну низька (менше 20 %). Фармакокінетика багаторазових доз є передбаченою на підставі даних разового дозування. Таким чином, немає потреби у моніторингу концентрації прегабаліну в плазмі крові.

Стать.

Існуючі дані свідчать про відсутність клінічно значущого впливу статі на концентрацію прегабаліну в плазмі крові.

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

Спеціальні фармакокінетичні дослідження за участі пацієнтів із порушеннями функції печінки не проводились. Оскільки прегабалін не зазнає істотного метаболізму та виводиться переважно у незміненому вигляді із сечею, то малоймовірно, щоб порушення функції печінки могло

значно впливати на концентрацію прегабаліну в 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 фармакокінетики та переносимості.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще час досягнення максимальної концентрації в плазмі 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 у порівнянні з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

Кінцевий період напіввиведення прегабаліну становив у середньому 3-4 години 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» і «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку.

Відомо, що 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.

Період годування груддю.

Відомо, що 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. Існують дані, що 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 % загальної добової дози матері в перерахунку на мг/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нейропатичний біль.

Неогабін показаний для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія.

Неогабін показаний як додаткова терапія при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без такої у дорослих.

Генералізований тривожний розлад.

Неогабін показаний для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дослідження *in vivo* та популяційний фармакокінетичний аналіз.

Відомо, що у дослідженнях *in vivo* не спостерігалось клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном та фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджіном, габапентином, лоразепамом, оксикодоном або етанолом. Фармакокінетичний популяційний аналіз показав, що пероральні антидіабетичні препарати, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін та топірамаат не мають клінічно значущого впливу на кліренс прегабаліну.

Пероральні контрацептиви, норетистерон та/або етинілестрадіол.

Одночасне застосування прегабаліну та пероральних контрацептивів норетистерону та/або етинілестрадіолу не впливає на фармакокінетику рівноважного стану кожного з препаратів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС.

Прегабалін може потенціювати ефект етанолу та лоразепаму. Повідомлялося про розвиток дихальної недостатності, коми та летальний наслідок у пацієнтів, які одночасно приймали прегабалін з опіоїдами та/або іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС, зокрема у пацієнтів, які зловживали такими речовинами. Прегабалін, ймовірно, посилює порушення когнітивних та основних моторних функцій, спричинених оксикодоном.

Взаємодія у пацієнтів літнього віку.

Спеціальні дослідження фармакодинамічних взаємодій за участю пацієнтів літнього віку не проводились. Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Пацієнти із цукровим діабетом.

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

Реакції гіперчутливості.

Повідомлялося про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи випадки розвитку ангіоневротичного набряку. Потрібно негайно припинити застосування прегабаліну при виникненні таких симптомів ангіоневротичного набряку, як набряк обличчя, навколоротової ділянки або верхніх дихальних шляхів.

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

Застосування прегабаліну супроводжувалося появою запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик виникнення випадкових травм (падінь) у людей літнього віку. Повідомлялося також про розвиток таких побічних реакцій, як втрата свідомості, сплутаність свідомості, порушення психіки. Тому слід порадити пацієнтам бути обережними, доки їм не стануть відомі можливі впливи препарату.

Розлади зору.

Повідомлялося про тимчасову розмитість зору та інші зміни зору у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при постійному застосуванні прегабаліну.

Відомо, що у дослідженнях, в яких проводилось офтальмологічне обстеження, частота погіршення гостроти зору та зміни полів зору була вищою у пацієнтів, які лікувались прегабаліном, ніж у пацієнтів з групи плацебо; частота виникнення змін на очному дні була вищою у пацієнтів із групи плацебо.

Також повідомлялось про побічні ефекти з боку органів зору, включаючи втрату зору, розмитість зору або інші зміни гостроти зору, більшість з яких були тимчасовими. Припинення застосування прегабаліну може сприяти зникненню або послабленню цих симптомів з боку органів зору.

Ниркова недостатність.

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

Відміна супутніх протиепілептичних лікарських засобів.

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

Симптоми відміни.

Після припинення короткострокового та довгострокового застосування прегабаліну у деяких пацієнтів спостерігалися симптоми відміни. Повідомлялося про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Якщо застосування прегабаліну потрібно припинити, рекомендується це робити поступово, протягом щонайменше 1 тижня незалежно від показання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час лікування прегабаліном або невдовзі після припинення його застосування. 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 випадки застійної серцевої недостатності у пацієнтів, які застосовували 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.

Відомо, що під час лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ушкодження спинного мозку частота виникнення побічних реакцій загалом, побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливості була підвищеною. Це можна пояснити адитивним ефектом супутніх лікарських засобів (наприклад антиспастичних засобів), що необхідні для лікування цього стану. Цей факт необхідно взяти до уваги у випадку призначення прегабаліну таким пацієнтам.

Пригнічення дихання.

Повідомлялося про важке пригнічення дихання у зв'язку з застосуванням прегабаліну. Пацієнти з порушенням функції дихання, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням депресантів ЦНС та літні люди можуть мати більший ризик виникнення цієї важкої побічної реакції. Цим пацієнтам

може знадобитися коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Суїцидальне мислення та поведінка.

У пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними засобами з приводу певних показань, спостерігали випадки суїцидального мислення та поведінки. Існуючі дані мета-аналізу рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень застосування протиепілептичних препаратів також показали незначне підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий. Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували прегабалін (див. розділ «Побічні реакції»). Епідеміологічне дослідження з використанням дизайну самостійного контролю (порівняння періодів лікування з періодами без лікування у окремого пацієнта) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та летальних випадків внаслідок самогубства у пацієнтів, які отримували прегабалін.

Тому необхідно уважно спостерігати за пацієнтом щодо появи ознак суїцидального мислення і поведінки та призначити відповідне лікування у разі його виникнення. Якщо у пацієнта з'являється суїцидальне мислення та поведінка, слід розглянути можливість припинення лікування прегабаліном. Пацієнти (та особи, які їх доглядають) повинні знати про необхідність звернутися за медичною допомогою у випадку появи ознак суїцидального мислення та поведінки.

Погіршення функції нижніх відділів травного тракту.

Повідомлялося про явища, пов'язані з погіршенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (такі як непрохідність кишечника, паралітична непрохідність кишечника, запор), внаслідок прийому прегабаліну разом із препаратами, які 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).

Однчасне застосування з опіоїдами.

Рекомендується обережність при призначенні прегабаліну одночасно з опіоїдами через ризик виникнення пригнічення функції ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Відомо, що під час досліджень у пацієнтів, які приймали прегабалін одночасно з опіоїдами, спостерігався підвищений ризик летальних наслідків, порівняно із застосуванням лише опіоїдів. Цей підвищений ризик спостерігався при застосуванні низьких доз прегабаліну, також спостерігалася тенденція до більшого ризику при застосуванні високих доз прегабаліну.

Неправильне застосування, зловживання або залежність.

Застосування прегабаліну у терапевтичних дозах може викликати лікарську залежність. Повідомлялося про випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам зі зловживанням різними речовинами в анамнезі. Перш ніж призначати прегабалін, потрібно ретельно оцінити ризик неправильного застосування, зловживання або залежності. Необхідно спостерігати за пацієнтами для виявлення 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 із супутніми захворюваннями, що можуть викликати енцефалопатію.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

У зв'язку з лікуванням прегабаліном рідко повідомлялося про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій (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 зазначених вище ТШПР та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити застосування прегабаліну та розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

Жінки репродуктивного віку / контрацепція.

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

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто практично вільний від натрію. Про це можна поінформувати пацієнтів, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / засоби контрацепції для жінок і чоловіків.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність.

В ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність.

Було продемонстровано, що прегабалін проникає через плаценту в щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту людини.

Значні вроджені вади розвитку. За даними обсерваційного дослідження, проведеного в країнах Скандинавії, під час якого спостерігали за більш ніж 2700 вагітностями, у разі застосування прегабаліну в першому триместрі поширеність значних вроджених вад розвитку (ЗВВР) серед дітей (живих або мертвонароджених), які зазнали впливу прегабаліну, була більша порівняно з дітьми, які не зазнали такого впливу (5,9 % порівняно з 4,1 %).

Ризик розвитку ЗВВР у дітей, матері яких приймали прегабалін у першому триместрі вагітності, був дещо вищим порівняно з дітьми, які не піддавалися такому впливу внутрішньоутробно [скоригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14

(0,96-1,35)], та порівняно з дітьми, які піддавалися впливу ламотриджину [1,29 (1,01-1,65)] або дулоксетину [1,39 (1,07-1,82)].

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

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

Годування груддю.

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

Фертильність.

Немає клінічних відомостей щодо впливу прегабаліну на репродуктивну функцію жінок.

Існують дані про вплив прегабаліну на рухливість сперматозоїдів у чоловіків, які отримували дозу прегабаліну 600 мг на добу: після 3-місячного лікування жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

Відомо, що 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.

Прегабалін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Препарат може спричиняти запаморочення і сонливість та може впливати на здатність керувати автомобілем чи механізмами. Тому пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування автомобілем або робіт зі складною технікою доти, доки не стане відомо, як саме препарат впливає на здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Препарат можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Даний лікарський засіб призначений виключно для перорального застосування.

Дози.

Препарат призначають у дозі від 150 до 600 мг/добу, розподіляючи на 2 або 3 прийоми.

Нейропатичний біль.

Початкова доза прегабаліну становить 150 мг/добу, розподілена на 2 або на 3** прийоми. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта і переносимості препарату дозу можна підвищити через 3-7 днів до 300 мг/добу і, якщо необхідно, підвищити до максимальної дози - 600 мг/добу ще через 7 днів.

Епілепсія.

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

Генералізований тривожний розлад.

Добова доза варіює від 150 до 600 мг, розділена на два або три прийоми. Необхідність лікування прегабаліном повинна переглядатись регулярно.

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

Фіброміалгія.

Зазвичай доза препарату для більшості пацієнтів становить 300-450 мг/добу. Прийом препарату слід починати з дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг/добу) та можна підвищувати, залежно від ефективності та переносимості, до 150 мг 2 рази на добу (300 мг/добу) протягом одного тижня. Пацієнтам, для яких дозування 300 мг/добу недостатньо ефективно, дозу можна підвищити до 225 мг 2 рази на добу (450 мг/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/добу не рекомендується. Оскільки прегабалін виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Відміна препарату.

Якщо прегабалін слід відмінити, рекомендовано поступово припинити прийом препарату протягом щонайменше 1 тижня, незалежно від показань (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Прегабалін виводиться з системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшення дози у пацієнтів із порушеннями функції нирок слід проводити індивідуально, відповідно до показника кліренсу креатиніну (CL_{Cr}), як зазначено у таблиці. Кліренс креатиніну визначають за формулою:

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

Коригування дози прегабаліну залежно від стану 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
³30 - <60	75	300	2 - 3 рази на добу
³15 - <30	25-50**	150	1 - 2 рази на добу
<15	25**	75	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25**	100**	Разова доза

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

** Застосовувати прегабалін у відповідному дозуванні.

Додаткова доза - це разова додаткова доза.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

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

Застосування пацієнтами літнього віку (понад 65 років).

Для пацієнтів літнього віку може бути необхідним знизити дозу прегабаліну через знижену функцію нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування прегабаліну дітям (віком до 18 років) не встановлені. Доступні на цей час дані наведено в розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак, спираючись на них, неможливо надати жодних рекомендацій щодо застосування цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

Повідомлялося, що найчастішими відміченими побічними реакціями у випадку передозування прегабаліном були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій.

Зрідка повідомлялося про випадки коми. Також надходили повідомлення про судоми.

Лікування передозування прегабаліном повинно включати загальні підтримуючі заходи і, якщо необхідно, проведення гемодіалізу.

Побічні реакції.

Відомо, що 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 помірною ступеня. В усіх контрольованих дослідженнях відміна препарату через побічні реакції сягала 12 % серед пацієнтів, які приймали прегабалін, та 5 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими побічними реакціями в результаті виникнення яких припинялося застосування прегабаліну, як препарату дослідження, були запаморочення та сонливість.

Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні прегабаліну, зазначені нижче за класифікацією органів та систем із зазначенням їх частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Перелічені побічні реакції також можуть бути пов'язані з основним захворюванням та/або супутніми препаратами. Існують дані, що під час лікування нейропатичного болю центрального походження, викликаного ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, частота побічних реакцій з боку ЦНС та особливо сонливість (див. розділ «Особливості застосування»). Побічні реакції, про які стало відомо після виходу препарату на ринок, наведені нижче та підкреслені.

Інфекції та інвазії: часто – назофарингіт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – нейтропенія.

З боку імунної системи: нечасто – підвищена чутливість; рідко – ангіоневротичний набряк, алергічна реакція, анафілактоїдні реакції.

Порушення обміну речовин та метаболізму: часто – посилення апетиту; нечасто – анорексія, гіпоглікемія.

З боку психіки: часто – ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо; нечасто – галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, агресія, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія; рідко – розгальмування, суїцидальні думки та поведінка; невідомо – медикаментозна залежність.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, сонливість, головний біль; часто – атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, розлади уваги, парестезія, гіпестезія, седация, порушення рівноваги, летаргія; нечасто – синкопе, ступор, міоклонія, втрата свідомості, психомоторна гіперактивність,

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

З боку органів зору: часто - нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт; нечасто - втрата периферичного зору, порушення зору, набрякання очей, дефект поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість очей, посилена сльозотеча, подразнення очей, блефарит, порушення акомодациї, крововилив в очне яблуко, світлочутливість, набряк сітківки; рідко - втрата зору, кератит, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбізм, яскравість зору, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м'яза, ірит, кератокон'юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги: часто - вертиго; нечасто - гіперакузія.

З боку серця: нечасто - тахікардія; атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, застійна серцева недостатність; рідко - подовження інтервалу QT, синусова тахікардія, синусова аритмія.

З боку судинної системи: нечасто - артеріальна гіпотензія/гіпертензія, припливи крові, гіперемія, відчуття холоду у кінцівках.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто - фаринголарингеальний біль; нечасто - задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хрипіння, сухість слизової носа; рідко - набряк легенів, відчуття стиснення в горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання; частота невідома - пригнічення дихання.

З боку травного тракту: часто - блювання, нудота, запор, діарея, сухість у роті, здуття живота, метеоризм, гастроентерит; нечасто - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, надмірне слиновиділення, оральна гіпестезія, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкові кровотечі, мелена, ректальна кровотеча; рідко - асцит, панкреатит, набряк язика, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальні абсцеси.

Гепатобіліарні порушення: нечасто - підвищений рівень печінкових ферментів*; рідко - жовтяниця; дуже рідко - печінкова недостатність, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто - пролежні; нечасто - папульозні висипання, кропив'янка, гіпергідроз, свербіж, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикулобульозні висипання; рідко - синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, ураження нігтів, петехіальні висипання, пурпура, пустулярні висипання, 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 у ділянці шиї; нечасто – набряк суглобів, міалгія, посмикування м'язів, біль у шиї, ригідність м'язів; рідко – рабдоміоліз.

З боку сечовидільної системи: нечасто – нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит; рідко – ниркова недостатність, олігурія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, піелонефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – еректильна дисфункція, імпотенція; нечасто – затримка еякуляції, статева дисфункція, дисменорея, біль у молочних залозах, лейкорея, менорагія, метрорагія; рідко – аменорея, виділення з молочних залоз, гіпертрофія молочних залоз, гінекомастія, цервіцит, баланіт, епідидиміт.

Загальні розлади: часто – периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, падіння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність; нечасто – генералізований набряк, набряк обличчя, відчуття стиснення у грудях, біль, жар, озноб, відчуття нездужання, астенія, спрага, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості; рідко – гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок.

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

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

Після припинення короткотривалого та довготривалого лікування прегабаліном у деяких пацієнтів спостерігалися симптоми відміни.

Повідомлялося про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, знервованість, депресія, суїцидальні думки, біль, підвищена пітливість та запаморочення, що вказують на фізичну залежність.

Пацієнта необхідно проінформувати про це на початку терапії.

Стосовно відміни прегабаліну після довготривалого лікування, немає даних щодо частоти і тяжкості симптомів відміни залежно від тривалості застосування та дози препарату.

Діти.

Відомо, що профіль безпеки прегабаліну, встановлений у процесі п'яти досліджень, проведених за участі 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 й безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до менше 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. 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 «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1, 3 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.

