

Состав

действующее вещество: pregabalin;

1 капсула содержит прегабалин 75 мг, 150 мг или 300 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный, тальк;
твердые желатиновые капсулы: желатин, диоксид титана (Е 171).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с крышкой и корпусом белого или почти белого цвета, содержащие порошок белого или почти белого цвета.

Показания

Нейропатическая боль

Лечение нейропатической боли периферического или центрального происхождения у взрослых.

Эпилепсия

Дополнительная терапия при парциальных судорожных приступах с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых.

Генерализованное тревожное расстройство

Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых.

Фибромиалгия

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Поскольку прегабалин экскретируется преимущественно в неизмененном виде с мочой, испытывает незначительный метаболизм в организме человека ($\leq 2\%$ дозы выделяется с мочой в форме метаболитов), не ингибирует метаболизм других лекарственных средств *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое взаимодействие или являться объектом такого взаимодействия.

Исследование *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

Следовательно, в исследованиях *in vivo* не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные противодиабетические средства, диуретики, инсулин, фенobarбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норетистерон и/или этинилэстрадиол.

Одновременное применение прегабалина с пероральными контрацептивами, норетистероном и (или) этинилэстрадиолом не влияет на фармакокинетику равновесного состояния ни одного из этих лекарственных средств.

Лекарственные средства, влияющие на ЦНС

Прегабалин может потенцировать эффекты этанола и лоразепама.

В период постмаркетингового наблюдения сообщали о случаях дыхательной недостаточности, комы и летального исхода у пациентов, принимавших прегабалин вместе с опиоидами и/или другими лекарственными средствами, подавляющими функцию ЦНС. Прегабалин, вероятно, усиливает нарушения когнитивных и основных моторных функций, вызванных оксикодоном.

Взаимодействия у пациентов пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Специальных исследований фармакодинамического взаимодействия с участием добровольцев пожилого возраста не проводилось. Исследование взаимодействия лекарственных средств проводилось только у взрослых пациентов.

Особенности по применению

Пациенты с сахарным диабетом

Согласно действующей клинической практике некоторые пациенты с сахарным диабетом, масса тела которых увеличилась во время терапии прегабалином,

могут потребовать коррекции дозы сахароснижающих лекарственных средств.

Реакции гиперчувствительности

После выхода прегабалина на рынок сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. При возникновении таких симптомов ангионевротического отека таких как отек лица, периоральный отек или отек верхних дыхательных путей, применение прегабалина следует немедленно прекратить.

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и нарушение психики

Применение прегабалина сопровождалось появлением головокружения и сонливости, что может увеличить риск травматических случаев (падения) у пациентов пожилого возраста. Также после выхода прегабалина на рынок сообщали о случаях потери сознания, спутанности сознания и нарушениях психики. В связи с этим пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность, пока им не станут известны возможные эффекты этого лекарственного средства.

Расстройства зрения

Во время контролируемых исследований нечеткость зрения чаще наблюдалась у пациентов, принимавших прегабалин, чем у пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев это явление исчезало при продолжении терапии. В процессе клинических исследований, в которых проводилось офтальмологическое обследование, частота случаев ухудшения остроты зрения и изменения поля зрения была выше у пациентов, применявших прегабалин, по сравнению с пациентами из группы плацебо; частота возникновения изменений глазного дна была выше у пациентов из группы плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»).

Также сообщали о побочных реакциях со стороны органов зрения, включая потерю зрения, нечеткость зрения или другие изменения остроты зрения, многие из которых были временными. После прекращения использования прегабалина эти симптомы со стороны органов зрения могут исчезнуть или уменьшиться.

Почечная недостаточность

Зафиксированы случаи развития почечной недостаточности, которая иногда была обратима после прекращения применения прегабалина.

Тяжелые кожные побочные реакции (ТКПР)

Сообщалось о случаях ТКПР, в частности синдром Стивенса-Джонсона и токсико-эпидермальный некролиз с частотой редко, которые могут быть опасными для жизни и здоровья. При назначении лекарственного средства Прегабалин-Дарница пациенты и врачи должны внимательно следить за кожными реакциями. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, следует немедленно отменить лекарственное средство и рассмотреть альтернативное лечение.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных средств

До сих пор недостаточно данных относительно того, можно ли отменять сопутствующие противоэпилептические лекарственные средства после того, как в результате добавления прегабалина в терапию будет достигнут контроль за судорогами, чтобы перейти на монотерапию прегабалином.

Симптомы отмены

У некоторых пациентов после прекращения краткосрочной или длительной терапии прегабалином наблюдались симптомы отмены лекарственного средства. Сообщалось о таких явлениях: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение, указывающие на физическую зависимость. Эту информацию следует сообщить пациенту перед началом терапии.

Судороги, в частности эпилептический статус и большие судорожные приступы, могут возникать во время терапии прегабалином или вскоре после его отмены.

Данные по отмене прегабалина после длительного применения указывают на то, что частота возникновения и степень тяжести симптомов отмены могут зависеть от дозы.

Застойная сердечная недостаточность

Сообщалось о застойной сердечной недостаточности у некоторых пациентов, принимавших прегабалин. Такая реакция наблюдалась в основном во время лечения прегабалином нейропатической боли у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми нарушениями. Таким пациентам следует применять прегабалин с осторожностью. При прекращении применения прегабалина это явление может исчезнуть.

Лечение нейропатической боли центрального происхождения вследствие поражения спинного мозга

При лечении нейропатической боли центрального происхождения, вызванной поражением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, а также побочных реакций со стороны ЦНС, особенно сонливости. Это может быть связано с аддитивным действием сопутствующих лекарственных средств (например, антиспастических лекарственных средств), необходимых для лечения этого состояния. Это обстоятельство следует учитывать, назначая прегабалин при таком состоянии.

Угнетение дыхания

Зафиксированы сообщения о тяжелом угнетении дыхания в связи с применением прегабалина. Пациенты с нарушенной дыхательной функцией, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, одновременное применение депрессантов ЦНС и пациенты пожилого возраста могут иметь больший риск возникновения этой тяжелой побочной реакции. Этим пациентам может потребоваться корректировка дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Суицидальное мышление и поведение

Зафиксированы сообщения о случаях суицидального мышления и поведения у пациентов, получавших терапию противоэпилептическими лекарственными средствами по некоторым показаниям. По результатам мета-анализа данных, полученных в процессе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств, также наблюдалось небольшое повышение риска суицидального мышления и поведения. Механизм возникновения этого риска неизвестен, а имеющиеся данные не исключают возможности повышенного его появления при применении прегабалина.

В этой связи необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков суицидального мышления и поведения и рассмотреть целесообразность назначения соответствующего лечения. В случае появления признаков суицидального мышления или поведения пациенты (и ухаживающие за ними) должны обратиться за медицинской помощью.

Нарушение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

Имеются сообщения о явлениях, связанных с нарушениями функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника, запор), при применении прегабалина вместе с лекарственными средствами, которые могут вызвать запор, например опиоидными анальгетиками. При одновременном применении

прегабалина и опиоидов следует принять меры по профилактике запоров (особенно у пациентов пожилого возраста и женщин младшего возраста).

Одновременное применение с опиоидами

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина одновременно с опиоидами из-за риска подавления функции ЦНС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В исследовании случай-контроль лиц, применяющих опиоиды, повышенный риск летальности, связанной с опиоидами, был у пациентов, применявших прегабалин одновременно с опиоидом, по сравнению с таковым при применении только опиоидов (скорректированное соотношение шансов [aOR], 1,68 [95 % ДИ, 1,19–2,36]). Такой повышенный риск наблюдался при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, 1,52 aOR [95 % ДИ, 1,04–2,22]) с тенденцией к увеличению риска при высоких дозах прегабалина (> 300 мг, 2,55 aOR) [95 % ДИ 1,24–5,06]).

Неправильное применение, злоупотребление или зависимость

Зафиксированы сообщения о случаях неправильного применения, злоупотребления и зависимости. Следует с осторожностью применять лекарственное средство пациентам со злоупотреблением разными веществами в анамнезе; необходимо наблюдать за пациентом для выявления симптомов неправильного применения, злоупотребления или зависимости от прегабалина (в частности, случаи развития привыкания, превышения назначенной дозы; поведения, направленного на получение лекарственного средства).

Энцефалопатия

Зафиксированы сообщения о случаях энцефалопатии, которые возникали преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут спровоцировать энцефалопатию.

Важная информация о вспомогательных веществах

Это лекарственное средство содержит 58,25/116,5/233 мг лактозы моногидрата, поэтому необходимо с осторожностью применять его больным сахарным диабетом. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, недостаточностью лактазы. Лаппа не рекомендуется принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста/средства контрацепции для женщин и мужчин

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции.

Беременность

Соответствующие данные по применению прегабалина беременными женщинами отсутствуют.

В процессе исследований на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лекарственное средство не следует применять в период беременности без необходимости (когда польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Период кормления грудью

Небольшое количество прегабалина было обнаружено в молоке кормящих грудью. Поэтому не рекомендуется применять данное лекарственное средство кормящим грудью.

Фертильность

Клинические данные о влиянии прегабалина на фертильность женщин отсутствуют.

Во время клинического исследования влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые добровольцы мужского пола применяли прегабалин в дозе 600 мг/сут. После применения прегабалина в течение 3 месяцев никакого влияния на подвижность сперматозоидов не выявлено.

В процессе исследования фертильности у самок крыс наблюдалось нежелательное влияние на репродуктивную функцию. В процессе исследования фертильности у самцов крыс наблюдалось нежелательное влияние на репродуктивную функцию и развитие. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Может приводить к головокружению и сонливости, что влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. В связи с этим пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами, от работы со сложной техникой и другой потенциально опасной деятельности, пока не станет известно, влияет ли это лекарственное средство на их способность к такой деятельности.

Способ применения и дозы

Способ применения

Применять независимо от еды.

Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения.

Дозы

Диапазон доз лекарственного средства может изменяться в пределах 150–600 мг/сутки. Суточную дозу распределяют на 2 или 3 приема.

Нейропатическая боль

Терапию прегабалином можно начинать с дозы 150 мг/сутки, распределенной на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости лекарственного средства пациентом дозу можно увеличить до 300 мг/сутки через 3–7 дней, а при необходимости – до максимальной дозы 600 мг/сутки еще после 7 дней.

Эпилепсия

Терапию прегабалином можно начать с дозы 150 мг/сутки, распределенной на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости лекарственного средства пациентом дозу можно увеличить до 300 мг/сутки после первой недели лечения. Еще через одну неделю дозу можно увеличить до максимальной – 600 мг/сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Доза, распределяемая на 2 или 3 приема, может изменяться в пределах 150–600 мг/сутки. Периодически следует пересматривать необходимость продолжения терапии.

Терапию прегабалином можно начать с дозы 150 мг/сутки. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости лекарственного средства пациентом дозу можно увеличить до 300 мг/сутки после первой недели лечения. После еще одной недели приема дозу можно увеличить до 450 мг/сутки. Еще через одну неделю дозу можно увеличить до максимальной – 600 мг/сутки.

Фибромиалгия

Рекомендуемая доза лекарства для лечения фибромиалгии составляет от 300 до 450 мг/сутки. Лечение следует начинать с применения дозы 75 мг 2 раза в сутки (150 мг/сутки). В зависимости от эффективности и переносимости лекарственного средства дозу можно увеличивать до 150 мг 2 раза в сутки (300 мг/сутки) в течение одной недели. Для пациентов, для которых применение дозы 300 мг/сутки недостаточно эффективно, можно увеличить дозу до 225 мг 2 раза в сутки (450 мг/сутки). Хотя есть исследование применения дозы 600 мг/сутки, доказательств того, что применение этой дозы будет иметь дополнительное преимущество, нет; также такая доза имела худшую переносимость. Принимая во внимание дозозависимые побочные реакции, применение доз выше 450 мг/сутки не рекомендуется. Поскольку прегабалин выводится преимущественно почками,

Отмена прегабалина

Согласно действующей клинической практике, прекращать терапию прегабалином рекомендуется постепенно, в течение не менее одной недели, независимо от показаний (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Нарушение функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в неизмененном виде, преимущественно почками. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел «Фармакокинетика»), уменьшать дозу пациентам с нарушениями функции почек следует индивидуально, как указано в таблице ниже, в соответствии с клиренсом креатинина (CL_{cr}), который определяют по формуле:

CL _{cr} (мл/мин) =[	1,23 × [140 – возраст (годы)] × масса тела (кг)	] (X 0,85 для женщин)
---------------------------------	--	--------------------------

уровень
креатинина в
плазме крови
(ммоль/л)

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови с помощью гемодиализа (50% лекарственного средства в течение 4 часов). Для пациентов на гемодиализе суточную дозу прегабалина следует корректировать в соответствии с функцией почек. Помимо суточной дозы сразу после каждой 4-часовой процедуры гемодиализа необходимо применять дополнительную дозу лекарственного средства (см. Таблицу).

Таблица

Коррекция дозы прегабалина в соответствии с функцией почек

Клиренс креатинина (CL_{cr}) (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина*		Режим дозировки
	Начальная доза (мг/сутки)	Максимальная доза (мг/сутки)	
≥ 60	150	600	2 или 3 раза в сутки
$\geq 30 - < 60$	75	300	2 или 3 раза в сутки
$\geq 15 - < 30$	25-50	150	1 или 2 раза в сутки
< 15	25	75	1 раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Одноразовая доза ⁺

* Общую суточную дозу (мг/сутки) следует распределить на несколько приемов в соответствии с режимом дозирования, чтобы получить дозу для однократного приема (мг/дозу).

+ Дополнительная доза – это дополнительная однократная доза.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с нарушениями функции печени в коррекции дозы нет необходимости (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Для пациентов пожилого возраста из-за нарушения функции почек может потребоваться уменьшение дозы прегабалина (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Безопасность и эффективность прегабалина при его применении детям (до 18 лет) не установлены. Доступная до сих пор информация приведена в разделе «Побочные реакции», а также в разделах «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», однако, опираясь на них, невозможно дать никакие рекомендации по дозированию этой категории пациентов.

Передозировка

Наиболее частыми побочными реакциями при передозировке прегабалина были сонливость, спутанность сознания, возбуждение и беспокойство. Также поступали сообщения о судорогах. Редко сообщалось о случаях комы.

Лечение передозировки прегабалина заключается в общих поддерживающих мерах и в этом случае может включать гемодиализ (см. раздел «Способ применения и дозы», таблицу).

Побочные эффекты

В клинической программе исследования прегабалина его получили более 8900 пациентов, из них 5600 – участники двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Наиболее частыми зарегистрированными побочными реакциями были головокружение и сонливость. Побочные реакции обычно являлись легкой или умеренной степени. Во всех контролируемых исследованиях показатель отмены лекарственного средства из-за побочных реакций составил 12 % среди пациентов, принимавших прегабалин, и 5 % среди пациентов, получавших

плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению применения лекарственного средства исследования, в группе прегабалина были головокружение и сонливость.

Ниже приведены все побочные реакции, которые возникали чаще, чем при применении плацебо и более чем у одного пациента. Эти побочные реакции перечислены по системам органов и частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не могут быть оценены по имеющимся данным). В каждой группе по частоте возникновения побочные реакции представлены в порядке снижения степени их серьезности.

Указанные побочные реакции могут быть связаны с течением основного заболевания и/или сопутствующим применением других лекарственных средств.

При лечении нейропатической боли центрального происхождения, вызванной поражением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, частота побочных реакций со стороны ЦНС, особенно сонливость (см. раздел «Особенности применения»).

Дополнительные побочные реакции, о которых сообщали после выхода прегабалина на рынок, даны ниже и обозначены курсивом.

Со стороны органов зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, конъюнктивит.

Нечасто: потеря периферического зрения, нарушение зрения, отек глаз, дефекты поля зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотопсия, сухость в глазах, повышенное слезоотделение, раздражение глаз, блефарит, нарушение аккомодации, кровоизлияние в глаз, светобоязнь сетчатки.

Редко: *потеря зрения, кератит*, осцилопия, изменение зрительного восприятия глубины, мидриаз, страбизм, яркость зрения, анизокория, язвы роговицы, экзофтальм, паралич глазной мышцы, ирит, кератоконъюнктивит, миоз, ночная слепота, офтальмоплегия, атрофия зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, птоз, увеит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Часто: вертиго.

Нечасто: гиперacusia.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения.

Часто: фаринголарингеальная боль.

Нечасто: одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой оболочки носа.

Редко: *отек легких*, сжатие в горле, ларингоспазм, апноэ, ателектаз, бронхолит, икота, фиброз легких, зевота.

Частота неизвестна: угнетение дыхания.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: рвота, *тошнота*, запор, *диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, гастроэнтерит.

Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперсекреция слюны, гипестезия полости рта, холецистит, холелитиаз, колит, желудочно-кишечное кровотечение, мелена, ректальное кровотечение.

Редко: асцит, панкреатит, *отек языка*, дисфагия, афтозный стоматит, пептическая язва пищевода, периодонтальный абсцесс.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышен уровень печеночных ферментов*.

Редко: желтуха.

Очень редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Нечасто: недержание мочи, дизурия, альбуминурия, гематурия, образование камней в почках, нефрит.

Редко: почечная недостаточность, олигурия, *задержка мочи*, ОПН, гломерулонефрит, пиелонефрит.

Со стороны обмена веществ, метаболизма

Часто: повышение аппетита.

Нечасто: потеря аппетита, гипогликемия.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, сонливость, головные боли.

Часто: атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, летаргия.

Нечасто: синкопе, ступор, миоклония, *потеря сознания*, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, нарушение когнитивных функций, *нарушение психики*, расстройства речи, гипорефлексия, гиперестезия, гиперестезия, чувство жжения, агевзия, *общее недомогание*, апатия, околоротовая парестезия, миоклонус.

Редко: *судороги*, паросмия, гипокинезия, дисфагия, гипалгезия, зависимость, мозжечковый синдром, синдром зубчатого колеса, кома, делирий, энцефалопатия, экстрапирамидный синдром, синдром Гиена-Барре, внутричерепная гипертензия, маниакальные реакции, параноидные реакции, расстройства сна, паркинсонизм.

Со стороны психики

Часто: эйфорическое настроение, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, понижение либидо.

Нечасто: галлюцинации, панические атаки, беспокойство, возбуждение, депрессия, подавленное настроение, приподнятое настроение, *агрессия*, изменения настроения, деперсонализация, затрудненный подбор слов, патологические сновидения, усиление либидо, аноргазмия, апатия.

Редко: растормаживание.

Со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени, синусовая брадикардия, *застойная сердечная недостаточность*.

Редко: *удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия.

Со стороны сосудов

Нечасто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы, гиперемия, ощущение холода в конечностях.

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения.

Со стороны иммунной системы.

Нечасто: *гиперчувствительность*.

Редко: *ангионевротический отек, аллергические реакции, анафилактоидные реакции*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: пролежни.

Нечасто: папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз, зуд, алопеция, сухость кожи, экзема, гирсутизм, язвы кожи, везикуло-буллезные высыпания.

Редко: *синдром Стивенса-Джонсона*, токсико-эпидермальный некролиз, холодный пот, эксфолиативный дерматит, лихеноидный дерматит, меланоз, расстройства со стороны ногтей, петехиальная сыпь, пурпура, пустулярная сыпь, атрофия кожи, некроз кожи, кожные и подкожные узелки.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Часто: мышечные судороги, артралгия, боли в спине, боли в конечностях, спазмы мышц шеи.

Нечасто: отек суставов, миалгия, подергивание мышц, боли в шее, скованность мышц.

Редко: рабдомиолиз.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез

Часто: эректильная дисфункция, импотенция.

Нечасто: половая дисфункция, задержка эякуляции, дисменорея, боли в молочных железах, лейкорея, меноррагия, метрорагия.

Редко: аменорея, выделение из молочных желез, увеличение молочных желез, *гинекомастия*, цервицит, баланит, эпидидимит.

Общие расстройства

Часто: периферический отек, отек, нарушение походки, падение, ощущение опьянения, необычные ощущения, повышенная утомляемость.

Нечасто: генерализованный отек, *отек лица*, скованность в груди, боль, жар, жажда, озноб, астения, общая слабость, недомогание, абсцесс, воспаление жировой ткани, фоточувствительность.

Редко: гранулема, преднамеренное причинение вреда, забрюшинный фиброз, шок.

Инфекции и инвазии

Часто: назофарингит.

Лабораторные показатели

Часто: увеличение массы тела.

Нечасто: повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня глюкозы в крови, уменьшение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, уменьшение уровня калия в крови, уменьшение массы тела.

Редко: уменьшение уровня лейкоцитов в крови.

* Увеличение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

У некоторых пациентов после прекращения краткосрочной или длительной терапии прегабалином наблюдались симптомы отмены лекарственного средства. Были сообщения о таких реакциях: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, гипергидроз и головокружение, указывающие на физическую зависимость. Эту информацию следует сообщить пациенту перед началом терапии.

Данные по отмене прегабалина после длительного применения указывают на то, что частота возникновения и степень тяжести симптомов отмены могут быть дозозависимыми.

Дети. Профиль безопасности прегабалина, установленный в процессе пяти исследований, проведенных с участием педиатрических пациентов с парциальными судорожными приступами с вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет, n=295; 14- дневное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до менее 4 лет, n = 175; к профилю, который наблюдался в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. Наиболее распространенными побочными реакциями, которые наблюдались в 12-недельном исследовании терапии прегабалином, были сонливость, пирексия, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение массы тела и назофарингит.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

Капсулы по 75 мг или по 150 мг – 3 года.

Капсулы по 300 мг – 2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Капсулы по 75 мг или по 150 мг

По 7 капсул в контурной ячейистой упаковке; по 2 или по 3, или по 4, или по 8 контурных ячейистых упаковок в пачке.

Капсулы по 300 мг

По 7 капсул в контурной ячейистой упаковке; по 2 или по 3 контурных ячейистых упаковки в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Адрес

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Фармакологическая группа

Противоэпилептические средства. Другие противоэпилептические средства.
Прегабалин. Код АТХ N03A X16.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Действующее вещество – прегабалин, являющееся аналогом гамма-аминомасляной кислоты [(S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота].

Механизм действия

Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей (α_2 - δ белок) потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе (ЦНС).

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

В ходе исследований была продемонстрирована эффективность прегабалина для лечения диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и поражения спинного мозга. Эффективность прегабалина при других видах нейропатической боли не изучалась.

Прегабалин изучали в процессе 10 контролируемых клинических исследований продолжительностью до 13 недель с режимом дозирования прегабалина 2 раза в сутки и в процессе исследований продолжительностью до 8 недель с режимом дозирования 3 раза в сутки. В общем, профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 и 3 раза в сутки были подобными.

В процессе клинических исследований длительностью до 12 недель, при которых лекарственное средство применяли для лечения нейропатической боли, уменьшение боли периферического и центрального происхождения наблюдалось после первой недели и сохранялось в течение всего периода лечения.

В процессе контролируемых клинических исследований периферической нейропатической боли у 35 % пациентов, применявших прегабалин, и у 18 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось улучшение на 50 % по шкале оценки боли. Среди пациентов, у которых не возникала сонливость, такое улучшение наблюдалось у 33% пациентов, а также у 18 % пациентов из группы плацебо. Среди пациентов с сонливостью доля пациентов, ответивших на терапию, составляла 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В процессе контролируемого клинического исследования нейропатической боли центрального происхождения у 22 % пациентов, применявших прегабалин, и у 7

% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось улучшение на 50 % по шкале оценки боли.

Эпилепсия

Дополнительное лечение. Прегабалин изучали в процессе 3 контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки или 3 раза в сутки. В общем, профили безопасности и эффективности для режимов дозировки дважды или трижды в сутки были подобными.

Уменьшение частоты судорожных приступов наблюдалось уже на первой неделе.

Дети. Эффективность и безопасность применения прегабалина в качестве вспомогательного средства при эпилепсии для детей младше 12 лет и для подростков не установлены. Побочные реакции, наблюдавшиеся в исследовании по изучению фармакокинетики и переносимости, в который были включены пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет (n=65) с парциальными судорожными приступами, были подобны побочным реакциям у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, целью которых была оценка эффективности и безопасности прегабалина как дополнительной терапии парциальных судорожных приступов и двух открытых исследований безопасности продолжительностью 1 год при участии 54 и 431 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией, указывают на то, что такие побочные реакции, как пирексия и инфекции верхних дыхательных путей, у детей наблюдаются чаще, чем у взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании детям (в возрасте от 4 до 16 лет) назначали прегабалин по 2,5 мг/кг/сутки (максимум 150 мг/сутки), прегабалин по 10 мг/кг/сутки (максимум 600 мг/сутки) или плацебо. Процент пациентов с уменьшением частично судорожных приступов, по крайней мере 50 % уменьшения парциальных судорожных приступов, по сравнению с начальным уровнем, наблюдался у 40,6 % пациентов, получавших прегабалин в дозе 10 мг/кг/сутки ($p=0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1 % пациентов, получавших прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сутки ($p=0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6 % получавших плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании детям (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) назначали прегабалин 7 мг/кг/сутки, прегабалин 14 мг/кг/сутки или плацебо. Медианная суточная частота судорог на начальном уровне и на

заключительном визите составляла соответственно 4,7 и 3,8 для прегабалина в дозе 7 мг/кг/сутки, 5,4 мг/кг/сутки и 1,4 мг/кг/сутки для прегабалина в дозе 14 мг/кг/сутки и 2,9 и 2,3 для плацебо. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сутки значительно уменьшал логарифмически преобразованную частоту парциальных судорожных приступов по сравнению с плацебо ($p=0,0223$), прегабалин в дозе 7 мг/кг/сутки не продемонстрировал улучшение по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании 219 пациентам с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (в возрасте от 5 до 65 лет, из которых 66 - в возрасте от 5 до 16 лет) был назначен прегабалин 5 мг/кг/сутки (максимум 300 в сутки), 10 мг/кг/сутки (максимум 600 мг/сутки) или плацебо как вспомогательную терапию. Процент пациентов с по крайней мере на 50 % снижением частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов составил 41,3 %, 38,9 % и 41,7 % для прегабалина 5 мг/кг/сутки, прегабалина 10 мг/кг/сутки и плацебо соответственно.

Монотерапия (у пациентов с впервые диагностированным заболеванием)

Прегабалин изучали в процессе 1 контролируемого клинического исследования продолжительностью 56 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки. При применении прегабалина не был достигнут одинаковый уровень эффективности по сравнению с применением ламотриджина, согласно оценке через 6 месяцев по конечной точке – отсутствие судорожных приступов. Прегабалин и ламотриджин были одинаково безопасны и хорошо переносились.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин изучали в процессе 6 контролируемых исследований продолжительностью 4–6 недель, одного исследования продолжительностью 8 недель с участием пациентов пожилого возраста и одного длительного исследования профилактики рецидива с двойной слепой фазой профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

Уменьшение симптомов генерализованного тревожного расстройства согласно шкале Гамильтона для оценки тревожности (НАМ-А) наблюдалось уже на первой неделе.

В процессе контролируемых клинических исследований (продолжительностью 4–8 недель) у 52 % пациентов, применявших прегабалин, и у 38 % пациентов из группы плацебо наблюдалось улучшение не менее чем на 50 % по общему количеству баллов по шкале НАМ-А от начального уровня до конечной точки.

Во время контролируемых исследований нечеткость зрения чаще наблюдалась у пациентов, применявших прегабалин, чем у пациентов, получавших плацебо. В

большинстве случаев это явление исчезало при продолжении терапии. Офтальмологическое обследование (включая проверку остроты зрения, формальную проверку поля зрения и исследование глазного дна при расширенном зрачке) в рамках контролируемых клинических исследований проводили более 3600 пациентов. Среди этих пациентов острота зрения ухудшилась у 6,5 % пациентов в группе прегабалина и 4,8 % пациентов в группе плацебо. Изменения поля зрения выявлены у 12,4 % пациентов, применявших прегабалин, и у 11,7 % пациентов из группы плацебо. Изменения глазного дна выявлены у 1,7 % пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1 % пациентов в группе плацебо.

Фибромиалгия

Эффективность прегабалина была установлена в одном 14-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании (F1) и в одном 6-недельном рандомизированном исследовании отмены (F2). В эти исследования привлекались пациенты с диагнозом «фибромиалгия» на основе критериев Американского колледжа ревматологии (распространенная боль в течение 3 месяцев в анамнезе и боль, имеющаяся в 11 или более из 18 специфических болевых точек). Исследования продемонстрировали снижение боли по визуальной аналоговой шкале. Улучшение дополнительно было продемонстрировано по общей оценке пациента и по опросу влияния фибромиалгии.

Дети. Было проведено плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 15 недель с участием 107 детей в возрасте от 12 до 17 лет с фибромиалгией, применявших прегабалин в дозе 75–450 мг/сутки. По результатам оценки первичной конечной точки эффективности (изменение общей интенсивности боли от базового уровня до недели 15; рассчитано с помощью 11-балльной шкалы оценки) было продемонстрировано численно большее улучшение состояния пациентов, применявших прегабалин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, но это улучшение не достигло статистической значимости. Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были головокружение, тошнота, головные боли, увеличение массы тела и утомляемость. Общий профиль безопасности у подростков был похож на взрослых с фибромиалгией.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические показатели прегабалина в равновесном состоянии были сходными у здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, принимавших противоэпилептические лекарственные средства, и у пациентов с хронической болью.

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается при приеме натощак и достигает максимальной концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови в течение 1 часа после однократного или многократного применения. Рассчитанная биодоступность прегабалина при пероральном применении составляет 90 % и не зависит от дозы. При многократном применении равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при одновременном приеме с пищей, что приводит к уменьшению $C_{\max}$ примерно на 25-30 % и удлинению времени достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) примерно до 2,5 часа. Однако прием прегабалина одновременно с пищей не оказывал клинически значимого влияния на степень его абсорбции.

Распределение

В процессе доклинических исследований было показано, что прегабалин проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Установлено, что у крыс прегабалин проникает через плаценту и проникает в молоко в период лактации. У человека объем распределения прегабалина после перорального применения составляет около 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

У человека прегабалин испытывает незначительный метаболизм. После введения дозы меченного радиоактивной меткой прегабалина примерно 98 % радиоактивного вещества выводилось с мочой в виде неизмененного прегабалина. Доля N-метилированного производного прегабалина – основного метаболита прегабалина, определяемого в моче – составляла 0,9 % введенной дозы. Во время доклинических исследований не происходило рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомере.

Выведение

Прегабалин выводится из системного кровотока в неизмененном виде, преимущественно почками. Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. раздел «Фармакокинетика. Почечная недостаточность»).

Пациентам с нарушением функции почек или пациентам на гемодиализе необходима коррекция дозы лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозы», таблица).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина линейна для всего рекомендуемого диапазона доз. Вариабельность фармакокинетики прегабалина среди пациентов низкая (<20 %). Фармакокинетика при многократном применении предполагается на основании данных, полученных при применении однократной дозы. Таким образом, нет необходимости в плановом контроле концентрации прегабалина в плазме крови.

Пол

Результаты клинических исследований свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния пола на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Почечная недостаточность

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно выводится из плазмы крови с помощью гемодиализа (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови уменьшается примерно на 50 %). Поскольку прегабалин выводится в основном почками, пациентам с почечной недостаточностью необходимо снижать дозу лекарственного средства, а после гемодиализа применять дополнительную дозу (см. раздел «Способ применения и дозы», таблицу).

Печеночная недостаточность

Специальных фармакокинетических исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Поскольку прегабалин не испытывает значительный метаболизм и выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде, то маловероятно, что нарушение функции печени оказывает значительное влияние на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Дети

Фармакокинетику прегабалина оценивали с участием детей с эпилепсией (возрастные группы: от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при применении доз 2,5 мг/кг/сутки, 5 мг /кг/сутки, 10 мг/кг/сутки и 15 мг/кг/сутки в процессе исследования фармакокинетики и переносимости.

После перорального применения прегабалина детям натошак $t_{\max}$ в плазме крови был в целом аналогичным во всех возрастных группах и составлял от 0,5 до 2 часов после приема.

Значения $C_{\max}$ и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) прегабалина возрастали линейно с увеличением дозы в каждой возрастной группе. У детей с массой тела до 30 кг значение AUC было ниже на 30 %, что обусловлено увеличением на 43 % клиренса, скорректированного по массе тела, у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

Конечный период полувыведения прегабалина составлял в среднем примерно 3-4 часа у детей до 6 лет и 4-6 часов у детей от 7 лет.

В процессе популяционного фармакокинетического анализа было показано, что клиренс креатинина был значимой ковариатой для клиренса перорального прегабалина, а масса тела была значимой ковариатой для мысленного объема распределения перорального прегабалина, и эта связь была аналогична пациенту.

Фармакокинетику прегабалина у пациентов до 3 месяцев не изучали (см. разделы «Фармакодинамика», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к уменьшению с возрастом. Такое уменьшение клиренса прегабалина при его применении перорально согласуется с уменьшением клиренса креатинина, связанным с увеличением возраста. Пациентам с нарушением функции почек, связанным с возрастом, может потребоваться уменьшение дозы прегабалина (см. раздел «Способ применения и дозы», таблица).

Период кормления грудью

Фармакокинетику прегабалина при его применении в дозе 150 мг каждые 12 часов (суточная доза 300 мг) оценивали у 10 женщин, которые кормили грудью, по меньшей мере, через 12 недель после родов. Кормление грудью не влияло или оказывало незначительное влияние на фармакокинетику прегабалина.

Прегабалин проникал в грудное молоко, при этом его средняя концентрация в равновесном состоянии составляла около 76 % концентрации в плазме крови матери. Рассчитанная доза, получаемая младенцем с грудным молоком (при среднем потреблении молока 150 мл/кг/сут) от женщины, принимающей прегабалин в дозе 300 мг/сутки или в максимальной дозе 600 мг/сутки, составляет 0,31 или 0,62 мг/кг/сутки соответственно. Эти рассчитанные дозы составляют примерно 7 % от общей суточной дозы матери в пересчете на мг/кг.