

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Прегабалин

Регистрационный номер:

Торговое название: Прегабалин

Международное непатентованное название: прегабалин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула 25 мг содержит:

Действующее вещество: прегабалин – 25,00 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 0,10 мг, кальция карбонат – 89,55 мг, крахмал картофельный – 9,95 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,30 мг, тальк – 1,60 мг, магния стеарат – 0,50 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 1 %; индигокармин – 0,3 %; краситель железа оксид желтый – 1,7143 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 75 мг содержит:

Действующее вещество: прегабалин – 75,00 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 0,30 мг, кальция карбонат – 44,37 мг, крахмал картофельный – 4,93 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,30 мг, тальк – 1,60 мг, магния стеарат – 0,50 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 1 %; индигокармин – 0,1333 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 100 мг содержит:

Действующее вещество: прегабалин – 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 0,40 мг, кальция карбонат – 21,78 мг, крахмал картофельный – 2,42 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,30 мг, тальк – 1,60 мг, магния стеарат – 0,50 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 150 мг содержит:

Действующее вещество: прегабалин – 150,00 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 0,60 мг, кальция карбонат – 68,085 мг, крахмал картофельный – 7,565 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,90 мг, тальк – 2,95 мг, магния стеарат – 0,90 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 300 мг содержит:

Действующее вещество: прегабалин – 300,00 мг.

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 1,20 мг, кальция карбонат – 136,17 мг, крахмал картофельный – 15,13 мг, кремния диоксид коллоидный – 11,80 мг, тальк – 5,90 мг, магния стеарат – 1,80 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %; желатин – до 100 %.

Описание

Капсулы 25 мг

Капсулы твердые желатиновые № 4, корпус капсулы от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета, крышечка – от зеленого до темно-зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Капсулы 75 мг

Капсулы твердые желатиновые № 4, корпус капсулы от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета, крышечка – голубого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Капсулы 100 мг

Капсулы твердые желатиновые № 4, корпус и крышечка капсулы от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Капсулы 150 мг

Капсулы твердые желатиновые № 2, корпус и крышечка капсулы от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Капсулы 300 мг

Капсулы твердые желатиновые № 00, корпус и крышечка капсулы от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; прочие анальгетики и антипиретики; габапентиноиды.

Код АТХ: N02BF02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Нейропатическая боль

Эффективность была показана в исследованиях с участием пациентов с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией и травмой спинного мозга. Эффективность не изучалась на других моделях невропатической боли.

Прегабалин изучался в 10 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 13 недель при приеме два раза в сутки (2 р./сут.) и до 8 недель при приеме три раза в сутки (3 р./сут.). В целом профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р./сут. и 3 р./сут. были сопоставимыми.

В клинических испытаниях продолжительностью до 12 недель как при периферической, так и при центральной невропатической боли уменьшение боли наблюдалось в течение 1 недели и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях при периферической невропатической

боли у 35 % пациентов, получавших прегабалин, и у 18 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение боли на 50 %. Среди пациентов, не испытывающих сонливости, такое улучшение наблюдалось у 33 % пациентов, получавших прегабалин, и у 18 % пациентов, получавших плацебо. У пациентов с сонливостью частота ответа составила 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В контролируемом клиническом исследовании центральной невропатической боли у 22 % пациентов, получавших прегабалин, и у 7 % пациентов, получавших плацебо, было 50 %-ное улучшение оценки боли.

Фибромиалгия

Выраженное снижение болевой симптоматики, связанной с фибромиалгией, отмечается при применении прегабалина в дозах от 300 мг до 600 мг в сутки. Эффективность доз 450 и 600 мг в сутки сравнима, однако переносимость 600 мг в сутки обычно хуже.

Также применение прегабалина связано с заметным улучшением в функциональной активности пациентов и снижением выраженности нарушений сна. Применение прегабалина в дозе 600 мг в сутки приводило к более выраженному улучшению сна, по сравнению с дозой 300–450 мг в сутки.

Эпилепсия

Дополнительное лечение.

Прегабалин изучался в 3 контролируемых клинических испытаниях продолжительностью 12 недель с приемом либо два раза в сутки, либо три раза в сутки. В целом профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р./сут. и 3 р./сут. были сопоставимыми.

Снижение частоты приступов наблюдалось на первой неделе лечения.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

Прегабалин изучался в 6 контролируемых исследованиях продолжительностью 4–6 недель, в исследовании среди пациентов пожилого возраста продолжительностью 8 недель и в продолжительном исследовании профилактики рецидивов с двойной слепой фазой профилактики рецидивов продолжительностью 6 месяцев.

Облегчение симптомов ГТР по Шкале оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А) наблюдалось на первой неделе терапии.

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4–8 недель) у 52 % пациентов, получавших прегабалин, и у 38 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50 %-е улучшение общего балла НАМ-А от исходного уровня до конечной точки.

В контролируемых исследованиях более высокая доля пациентов, получавших прегабалин, сообщала о снижении остроты зрения, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; в большинстве случаев эти явления исчезали при продолжении приема препарата. Офтальмологическое тестирование (включая проверку остроты зрения, формальную проверку поля зрения и исследование глазного дна с расширением) было проведено более чем у 3600 пациентов в рамках контролируемых клинических исследований. Среди этих пациентов острота зрения была снижена у 6,5 % пациентов, получавших прегабалин, и у 4,8 % пациентов, получавших плацебо. Изменения полей зрения были обнаружены у 12,4 % пациентов, получавших прегабалин, и у 11,7 % пациентов, получавших плацебо. Изменения глазного дна наблюдались у 1,7 % пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1 % пациентов, получавших плацебо.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве дополнительной терапии эпилепсии у детей в возрасте до 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании фармакокинетики и переносимости, в которое были включены пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n=65$) с парциальными припадками, были аналогичны таковым 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, проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве дополнительной терапии для лечения парциальных припадков, и два одногодичных открытых исследования безопасности с участием 54 и 431 ребенка соответственно в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией указывают на то, что нежелательные явления в виде лихорадки и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались у детей чаще, чем в исследованиях взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании детям (в возрасте от 4 до 16 лет) назначали прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут. (максимум 150 мг/сут.), прегабалин 10 мг/кг/сут. (максимум 600 мг/сут.) или плацебо. Доля субъектов со снижением частоты парциальных припадков не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем составила 40,6 % субъектов, получавших прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут. ($p=0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1 % субъектов, получавших прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут. ($p=0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6 % получавших плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании педиатрические пациенты (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) получали прегабалин 7 мг/кг/сут., прегабалин 14 мг/кг/сут. или плацебо. Медиана 24-часовой частоты припадков на исходном уровне и при последнем посещении составляла 4,7 и 3,8 для прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут., 5,4 и 1,4 для прегабалина в дозе 14 мг/кг/сут. и 2,9 и 2,3 для плацебо соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут. значительно снижал логарифмически преобразованную частоту парциальных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут. не продемонстрировал улучшения по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТК) 219 пациентов (в возрасте от 5 до 65 лет, из которых 66 были в возрасте от 5 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 5 мг/кг/сут. (максимум 300 мг/сут.), 10 мг/кг/сут. (максимум 600 мг/сут.) или плацебо в качестве дополнительной терапии. Процент субъектов со снижением частоты приступов ПГТК не менее чем на 50 % составил 41,3 %, 38,9 % и 41,7 % для прегабалина 5 мг/кг/сут., прегабалина 10 мг/кг/сут. и плацебо соответственно.

Монотерапия (вновь диагностированные пациенты)

Прегабалин изучался в 1 контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с приемом два раза в сутки. Прегабалин не уступал ламотриджину на основании конечной точки отсутствия приступов через 6 месяцев. Прегабалин и ламотриджин были одинаково безопасны и хорошо переносились.

Фармакокинетика

Фармакокинетика прегабалина в равновесном состоянии сопоставима у здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, получающих противоэпилептические препараты, и

пациентов с хронической болью.

Всасывание

Прегабалин быстро всасывается при приеме натощак, пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1 часа после однократного и многократного приема. Биодоступность прегабалина при пероральном приеме оценивается как $\geq 90\%$ и не зависит от дозы. После повторного приема равновесное состояние достигается в течение 24–48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при приеме с пищей, что приводит к снижению максимальной равновесной концентрации ($C_{\max}$) примерно на 25–30 % и задержке времени достижения максимальной равновесной концентрации ($T_{\max}$) примерно до 2,5 часов. Однако прием прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень всасывания прегабалина.

Распределение

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что прегабалин преодолевает гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Было показано, что прегабалин проникает через плаценту у крыс и присутствует в молоке лактирующих крыс. У человека кажущийся объем распределения прегабалина после перорального приема составляет примерно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Прегабалин подвергается незначительному метаболизму у людей. После введения дозы прегабалина, меченного радиоактивным изотопом, приблизительно 98 % радиоактивности, обнаруженной в моче, представляли собой неизмененный прегабалин. N-метилированное производное прегабалина, основного метаболита прегабалина, обнаруживаемого в моче, составляло 0,9 % дозы. В доклинических исследованиях не было выявлено признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет почечной экскреции в неизмененном виде.

Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина.

Необходима коррекция дозы у пациентов со сниженной функцией почек или находящихся на гемодиализе (см. раздел «Способ применения и дозы» Таблица 1).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина является линейной в рекомендуемом диапазоне суточных доз. Межсубъектная фармакокинетическая вариабельность прегабалина низкая ($< 20\%$). Фармакокинетика многократных доз предсказуема на основании данных однократной дозы. Поэтому нет необходимости в рутинном мониторинге концентрации прегабалина в плазме.

Пол

Клинические исследования показывают, что пол не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме.

Почечная недостаточность

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно выводится из плазмы с помощью гемодиализа (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме снижается примерно на 50 %). Поскольку почечная элиминация является основным путем выведения, у пациентов с

почечной недостаточностью необходимо снижение дозы с последующим увеличением после гемодиализа (см. раздел «Способ применения и дозы», таблица 1).

Печеночная недостаточность

Специфических фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Поскольку прегабалин не подвергается значительному метаболизму и выводится преимущественно в неизменном виде с мочой, маловероятно, что нарушение функции печени приведет к значительному изменению концентрации прегабалина в плазме крови.

Дети

Фармакокинетику прегабалина оценивали у 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 дозах 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/сут. в исследовании фармакокинетики и переносимости.

После перорального приема прегабалина педиатрическими пациентами натошак время достижения максимальной концентрации в плазме было одинаковым для всех возрастных групп и составляло от 0,5 до 2 часов после приема.

Параметры $C_{\max}$ и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) прегабалина увеличивались линейно с увеличением дозы в каждой возрастной группе. AUC была ниже на 30 % у детей с массой тела менее 30 кг из-за увеличения клиренса с поправкой на массу тела на 43 % у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

Конечный период полувыведения прегабалина у детей в возрасте до 6 лет составляет в среднем около 3–4 часов, а у детей в возрасте 7 лет и старше – от 4 до 6 часов.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс креатинина был значимой ковариантной величиной клиренса прегабалина при пероральном приеме, масса тела была значимой ковариантной величиной кажущегося объема распределения прегабалина при пероральном приеме, и эти взаимосвязи были сопоставимы у детей и взрослых пациентов.

Фармакокинетика прегабалина у пациентов младше 3 месяцев не изучалась (см. разделы «Фармакодинамика», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Лица пожилого возраста

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению с возрастом. Это снижение перорального клиренса прегабалина согласуется со снижением клиренса креатинина, связанным с увеличением возраста. Снижение дозы прегабалина может потребоваться у пациентов с возрастными нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы», таблица 1).

Кормящие матери

Фармакокинетику прегабалина в дозе 150 мг, принимаемой каждые 12 часов (суточная доза 300 мг), оценивали у 10 кормящих женщин, у которых после родов прошло не менее 12 недель. Лактация практически не влияла на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин выделялся с грудным молоком в средних равновесных концентрациях приблизительно 76 % от концентрации в плазме крови матери. Расчетная доза для младенцев из грудного молока (при среднем потреблении молока 150 мл/кг/сутки) для женщин, получающих 300 мг/сут. или максимальную дозу 600 мг/сут., составит 0,31 или 0,62 мг/кг/сут. соответственно. Эти расчетные дозы составляют примерно 7 % от общей суточной материнской дозы в пересчете на мг/кг.

Данные доклинической безопасности

В традиционных исследованиях фармакологической безопасности на животных прегабалин хорошо переносился в клинически значимых дозах. В исследованиях токсичности повторных доз у крыс и обезьян наблюдались эффекты на центральную нервную систему (ЦНС), включая гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Повышенная частота атрофии сетчатки, обычно наблюдаемая у пожилых белых крыс, наблюдалась после длительного воздействия прегабалина при воздействии, в ≥ 5 раз превышающем среднее воздействие на человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе.

Прегабалин не оказывал тератогенного действия на мышей, крыс и кроликов. Токсичность для плода у крыс и кроликов наблюдалась только при воздействии, значительно превышающем воздействие на человека. В исследованиях пренатальной/постнатальной токсичности прегабалин индуцировал токсическое воздействие на развитие потомства у крыс при воздействии, в > 2 раза превышающем максимально рекомендуемое воздействие на человека.

Неблагоприятный эффект на фертильность у самцов и самок крыс наблюдался только при воздействии, значительно превышающем терапевтическое. Побочное действие на репродуктивные органы самцов и параметры спермы было обратимым и возникало только при воздействиях, значительно превышающих терапевтическую дозу, или было связано со спонтанными дегенеративными процессами в репродуктивных органах самцов у крыс. Поэтому эффекты считались малозначительными или не имели клинического значения.

Прегабалин не является генотоксичным по результатам серии тестов *in vitro* и *in vivo*.

Двухлетние исследования канцерогенности прегабалина проводились на крысах и мышах. Опухоли не наблюдались у крыс при воздействии препарата до 24 раз больше, чем среднее воздействие на человека при максимальной рекомендованной клинической дозе 600 мг/день. У мышей не было обнаружено повышения частоты возникновения опухолей при воздействии, аналогичном среднему воздействию на человека, но при более высоких дозах наблюдалось повышение частоты гемангиосаркомы. Негенотоксичный механизм образования опухоли у мышей, вызванной прегабалином, включает изменения тромбоцитов и связанное с ним разрастание клеток эндотелия. Эти изменения тромбоцитов не наблюдались ни у крыс, ни у людей, исходя из краткосрочных и ограниченных долгосрочных клинических данных. Нет никаких доказательств того, что они связаны с риском для человека.

У ювенильных крыс виды токсичности качественно не отличаются от наблюдаемых у взрослых крыс. Однако молодые крысы более чувствительны. При терапевтических воздействиях отмечались клинические признаки гиперактивности ЦНС и бруксизма, некоторые изменения роста (преходящее угнетение прибавки массы тела). Влияние на цикл эструса наблюдалось при 5-кратном терапевтическом воздействии на человека. Сниженная акустическая реакция вздрагивания наблюдалась у молодых крыс через 1–2 недели после воздействия, в > 2 раза превышающем терапевтическое воздействие для человека. Через девять недель после приема препарата этот эффект больше не наблюдался.

Показания к применению

Лекарственный препарат Прегабалин применяется по следующим показаниям у взрослых в возрасте от 18 лет:

- *Нейропатическая боль* – лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых;
- *Эпилепсия* – в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией;
- *Генерализованное тревожное расстройство* – лечение генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых;
- *Фибромиалгия* – лечение фибромиалгии у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к прегабалину или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью

Почечная (см. раздел «Способ применения и дозы») и сердечная недостаточность (см. раздел «Побочное действие»).

В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения.

Беременность

Исследования у животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

Было показано, что прегабалин проникает через плаценту у крыс (см. раздел «Фармакокинетика»). Прегабалин может проникать через плаценту человека.

Серьезные врожденные пороки развития

Данные скандинавского наблюдательного исследования с участием 2700 беременных женщин, получавших прегабалин в первом триместре, продемонстрировали более высокую распространенность серьезных врожденных пороков развития (МСМ) среди детей (живых или мертворожденных), подвергшихся воздействию прегабалина, по сравнению с детьми матерей, не получавших данный препарат (5,9 % по сравнению с 4,1 %).

Риск МСМ среди детей, чьи матери получали прегабалин в первом триместре, был немного выше по сравнению с популяцией детей, не подвергшихся воздействию препарата (скорректированный коэффициент распространенности и 95 % доверительный интервал: 1,14 (0,96–1,35)), и по сравнению с популяцией, получавшей ламотриджин (1,29 [1,01–1,65]) или дулоксетин (1,39 [1,07–1,82]).

Анализ специфичных пороков развития показал повышенный риск пороков развития нервной системы, глаз, орофациальных расщелин, пороков развития мочевыводящих путей и половых органов, но соответствующие показатели были небольшими, а оценки неточными.

Препарат Прегабалин не рекомендуется применять во время беременности, если только польза для матери явно не перевешивает потенциальный риск для плода.

Лактация

Прегабалин проникает в грудное молоко человека (см. раздел «Фармакокинетика»). Влияние прегабалина на новорожденных детей неизвестно. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Прегабалин, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Влияние на репродуктивную функцию

Клинические данные о влиянии прегабалина на женскую фертильность отсутствуют.

В клиническом исследовании по оценке влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые мужчины подвергались воздействию прегабалина в дозе 600 мг/сут. Через 3 месяца терапии не было отмечено влияния препарата на подвижность сперматозоидов.

Исследование фертильности у самок крыс показало неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию. Исследования фертильности у самцов крыс показали неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и развитие. Клиническая значимость этих результатов неизвестна (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Препарат Прегабалин можно принимать независимо от приема пищи.

Диапазон доз составляет от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема.

Нейропатическая боль

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день после промежутка продолжительностью 3–7 дней, при необходимости – до максимальной дозы 600 мг в день после дополнительного промежутка продолжительностью 7 дней.

Эпилепсия

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день через 1 неделю. Через одну дополнительную неделю можно достигнуть максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Диапазон доз составляет от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема. Следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Лечение прегабалином можно начать с дозы 150 мг в сутки. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день через 1 неделю. Через одну дополнительную неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки. Через еще одну дополнительную неделю можно достигнуть максимальной дозы 600 мг в сутки.

Фибромиалгия

Лечение прегабалином начинают с дозы 75 мг два раза в сутки (150 мг/сут.). В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 150 мг два раза в сутки (300 мг/сут.). При отсутствии положительного

эффекта увеличивают дозу до 225 мг два раза в сутки (450 мг/сут.), а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Следует учитывать, что доза 600 мг/сут. не дает дополнительных преимуществ, но хуже переносится. Ввиду возможности развития дозозависимых побочных реакций лечение дозами выше 450 мг/сут. не рекомендуется.

Пропуск дозы прегабалина

В случае пропуска дозы прегабалина необходимо принять следующую дозу как можно скорее, однако не следует принимать пропущенную дозу, если время приема следующей уже подходит.

Прекращение приема прегабалина

Если необходимо прекратить прием прегабалина, в соответствии с текущей клинической практикой рекомендуется делать это постепенно, в течение как минимум 1 недели, независимо от показаний (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет почечной экскреции в неизменном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел «Фармакокинетика»), снижение дозы у пациентов с нарушенной функцией почек должно быть индивидуальным в соответствии с клиренсом креатинина (CL_{cr}), как указано в таблице 1, определяемым по следующей формуле:

$$CL_{cr}(\text{мл/мин}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{вес (кг)}}{\text{креатинин в сыворотке } \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)} \right] (\times 0,85 \text{ для пациентов женского пола})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы гемодиализом (50 % препарата за 4 часа). Для пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина следует корректировать в зависимости от функции почек. В дополнение к суточной дозе следует вводить дополнительную дозу сразу после каждого 4-часового сеанса гемодиализа (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

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

3 р./сут. = три разделенные дозы

2 р./сут. = две разделенные дозы

* Общая суточная доза (мг/сутки) должна быть разделена в соответствии с режимом дозирования, чтобы обеспечить мг/дозу.

⁺ Дополнительная доза – однократная дополнительная доза

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Лица пожилого возраста

Лицам пожилого возраста может потребоваться снижение дозы прегабалина из-за снижения функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Прегабалин у детей в возрасте до 12 лет и у подростков (12–17 лет) не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Побочное действие», однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Препарат противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Побочное действие

Программа клинических исследований прегабалина включала более 8900 пациентов, получавших прегабалин, из которых более 5600 участвовали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение и сонливость. Побочные реакции обычно были легкой или средней степени тяжести. Во всех контролируемых исследованиях частота прекращения лечения из-за побочных реакций составила 12 % для пациентов, получавших прегабалин, и 5 % для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению лечения прегабалином, были головокружение и сонливость.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Перечисленные нежелательные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующими лекарственными средствами.

При лечении центральной невропатической боли, вызванной повреждением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливости (см. раздел «Особые указания»).

Дополнительные реакции, о которых сообщалось в рамках пострегистрационного опыта применения препарата, выделены курсивом в приведенном ниже списке.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Назофарингит				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Нейтропения			

Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Ангioneвротический отек, аллергическая реакция		
Нарушения метаболизма и питания		Повышение аппетита	Анорексия, гипогликемия			
Психические нарушения		Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо	Галлюцинации, панические атаки, беспокойство, ажитация, депрессия, подавленное настроение, повышенное настроение, агрессивность, перепады настроения, деперсонализация, трудности с подбором слов, аномальные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия	Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальные мысли		Лекарственная зависимость
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, головная боль	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность	Обморочные состояния, ступор, миоклония, потеря сознания, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивные расстройства, психические нару-	Судороги, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм		

			шения, нарушения речи, гипорефлексия, гиперестезия, чувство жжения, агевзия, недомогание			
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения, диплопия	Утрата периферического зрения, нарушение зрения, отек глаз, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотопсия, сухость глаз, повышенное слезотечение, раздражение слизистой оболочки глаз	Потеря зрения, кератит, осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Гиперакузия			
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, хроническая сердечная недостаточность	Удлинение интервала QT, синусовая тахикардия, синусовая аритмия		
Нарушения со стороны сосудов			Гипотензия, гипертония, «приливы», гиперемия, холодные конечности			

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Одышка, носовое крово- течение, каш- ель, зало- женность носа, ринит, храп, су- хость в носу	<i>Отек легких,</i> чувство стеснения в горле		Угнетение дыхания
Желудочно- кишечные нарушения		Рвота, <i>тош- нота</i> , запор, <i>диарея</i> , ме- теоризм, вздутие жи- вота, сухость во рту	Гастроэзо- фагеальная рефлюксная болезнь, ги- персекреция слюны, ги- пестезия полости рта	Асцит, пан- креатит, <i>отек языка</i> , дисфагия		
Нарушения со стороны печени и желчевыво- дящих путей			Повышение уровня пече- ночных фер- ментов*	Желтуха	Печеночная недостаточ- ность, гепа- тит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Папулезная сыпь, кра- пивница, ги- пергидроз, зуд	<i>Токсический эпидермаль- ный некро- лиз, синдром Стивенса- Джонсона,</i> холодный пот		
Нарушения со стороны костно-мы- шечной системы и соедини- тельной ткани		Мышечные спазмы, арт- ралгия, боль в спине, боль в конечнос- тях, спазм мышц шеи	Отек суста- вов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, ригидность мышц	Рабдомиолиз		
Нарушения со стороны почек и мочевого- дящих путей			Недержание мочи, дизурия	Почечная недостаточ- ность, олигу- рия, <i>задерж- ка мочи</i>		
Нарушения со стороны репродук- тивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея, боль в мо- лочных же- лезах	Аменорея, выделения из молочных желез, уве- личение мо- лочных же- лез, <i>гинеко- мастия</i>		

Общие нарушения и реакции в месте введения		Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость	Генерализованный отек, отек лица, чувство стеснения в груди, боль, лихорадка, жажда, озноб, астения			
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня глюкозы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня калия в крови, снижение массы тела	Снижение количества лейкоцитов в крови		

* Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

После прекращения кратковременного или длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих симптомах: бессонница, головная боль, тошнота, беспокойство, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение. Эти симптомы могут указывать на наркотическую зависимость. Пациент должен быть проинформирован об этом в начале лечения. Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть проявлений синдрома «отмены» могут зависеть от дозы прегабалина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Дети

Профиль безопасности прегабалина наблюдался в пяти педиатрических исследованиях у пациентов с парциальными припадками 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 4 лет, n = 175; исследование фармакокинетики и переносимости, n = 65; и два однолетних открытых исследования безопасности, n = 54 и n = 431) и был аналогичен тому, который наблюдался в исследованиях у взрослых пациентов с

эпилепсией. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, наблюдаемыми в 12-недельном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, гипертермия, инфекция верхних дыхательных путей, повышенный аппетит, повышенная масса тела и назофарингит. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 14-дневном исследовании лечения прегабалином, были сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и гипертермия (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Передозировка

Симптомы

В рамках пострегистрационного опыта применения препарата наиболее частыми побочными реакциями, наблюдавшимися при передозировке прегабалина, были сонливость, спутанность сознания, возбуждение и беспокойство. Сообщалось также о приступах эпилепсии.

В редких случаях сообщалось о коме.

Лечение

Лечение передозировки прегабалина должно включать общие поддерживающие меры и при необходимости может включать гемодиализ (см. раздел «Способ применения и дозы», таблица 1).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Прегабалин в основном выводится почками в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2 % дозы), не ингибирует метаболизм лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому маловероятно, что он подвергается фармакокинетическим взаимодействиям или вызывает их.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

В исследованиях *in vivo* не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные гипогликемические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Совместное применение прегабалина с пероральными контрацептивами норэтистероном и/или этинилэстрадиолом не влияет на фармакокинетику ни одного из веществ в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему

Прегабалин может усиливать действие этанола и лоразепама.

В рамках пострегистрационного опыта применения препарата поступали сообщения о развитии дыхательной недостаточности, комы и летальных исходах у пациентов, принимавших прегабалин и опиоиды и/или другие лекарственные средства, угнетающие ЦНС. Прегабалин может усугублять нарушение когнитивной и больших моторных функций, вызванное оксикодоном.

Взаимодействие препаратов при применении у пациентов пожилого возраста

Исследований специфического фармакодинамического взаимодействия у добровольцев пожилого возраста не проводилось. Исследования взаимодействия осуществлялись

исключительно у взрослых.

Особые указания

Пациенты с сахарным диабетом

У части пациентов с сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Прегабалин необходимо отменить в случае развития симптомов ангионевротического отека (таких как, отек лица, периоральный отек или отечность тканей верхних дыхательных путей).

Суицидальные мысли и поведение

Противоэпилептические препараты, включая прегабалин, могут повышать риск возникновения суицидальных мыслей или поведения. Поэтому пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения.

Снижение функции желудочно-кишечного тракта

При одновременном применении прегабалина и опиоидов следует рассмотреть необходимость проведения профилактических мер по предупреждению развития запоров (в особенности у пожилых пациентов и женщин).

Отмена сопутствующей терапии противосудорожными препаратами

Сведения о возможности отмены других противосудорожных средств при подавлении судорог прегабалином и целесообразности монотерапии этим препаратом недостаточны.

Имеются сообщения о развитии судорог, в том числе эпилептического статуса и малых припадков на фоне применения прегабалина или сразу после окончания терапии.

Влияние прегабалина на зрение

В клинических исследованиях у пациентов, постоянно получавших прегабалин, такой побочный эффект, как затуманивание зрения, отмечался чаще, чем у пациентов, получавших плацебо. При этом указанный побочный эффект прекращался по мере продолжения лечения. В клинических исследованиях, во время которых проводили офтальмологическое обследование пациентов, снижение остроты зрения и изменения полей зрения чаще наблюдалось у пациентов, получающих прегабалин, чем у получающих плацебо. Частота изменений глазного дна была выше у пациентов, получающих плацебо.

Несмотря на то, что клиническое значение этих нарушений не установлено, пациентам следует сообщать врачу об изменениях зрения на фоне терапии прегабалином. В случае сохранения симптомов нарушения зрения следует продолжить наблюдение. Более частые проверки зрения следует проводить у пациентов, которые уже регулярно наблюдаются у офтальмолога. При появлении в ответ на применение прегабалина таких нежелательных реакций, как потеря зрения, нечеткость зрения или других нарушений со стороны органа зрения, отмена препарата может привести к исчезновению указанных симптомов.

Почечная недостаточность

Отмечались также случаи развития почечной недостаточности, в некоторых случаях после отмены прегабалина функция почек восстанавливалась.

Симптомы отмены прегабалина

В результате отмены прегабалина после длительной или краткосрочной терапии наблюдались следующие нежелательные явления: бессонница, головная боль, тошнота,

диарея, гриппоподобный синдром, депрессия, потливость, головокружение, судороги и тревога. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть проявлений синдрома «отмены» могут зависеть от дозы прегабалина.

Злоупотребление прегабалином

Нет данных о том, что прегабалин активен в отношении рецепторов, отвечающих за развитие злоупотребления препаратом у пациентов. Во время пострегистрационных исследований отмечались случаи нарушения рекомендованного режима дозирования или злоупотребления прегабалином. Как и при применении любого лекарственного средства, влияющего на ЦНС, следует тщательно оценить анамнез пациента на предмет имеющихся случаев злоупотребления лекарственными средствами, а также наблюдать пациента в связи с возможностью нарушения рекомендованного режима дозирования или злоупотребления прегабалином (например, развитие устойчивости к терапии прегабалином, необоснованное повышение дозы препарата, аддиктивное поведение пациента).

Застойная сердечная недостаточность

Несмотря на то, что очевидной взаимосвязи с концентрацией прегабалина в плазме крови и развитием сердечной недостаточности не отмечалось, в ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о развитии хронической сердечной недостаточности на фоне терапии прегабалином у некоторых пациентов. У пациентов без клинически выраженных признаков заболеваний сердца или сосудов не отмечалось связи между периферическими отеками и сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как повышение артериального давления или хроническая сердечная недостаточность. Эти реакции преимущественно наблюдались у пациентов пожилого возраста, страдавших нарушениями функции сердца и получавших препарат по поводу нейропатии. Поэтому прегабалин у данной категории пациентов должен использоваться с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Терапия центральной нейропатической боли, связанной с повреждением спинного мозга

Частота нежелательных явлений со стороны ЦНС, особенно таких как сонливость, повышается при лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, что, однако, может быть следствием суммации эффектов прегабалина и других параллельно принимаемых средств (например, антиспастических). Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении прегабалина по данному показанию.

Энцефалопатия

Отмечались случаи энцефалопатии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут привести к развитию данного состояния.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами

Прегабалин оказывает минимальное или умеренное воздействие на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Прегабалин может вызывать головокружение и сонливость и, следовательно, может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты не должны управлять автомобилем, управлять сложными механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока не станет известно, влияет ли этот лекарственный препарат на их способность выполнять эти действия.

Форма выпуска

Капсулы, 25 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 300 мг.

По 7, 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 30 или 60 капсул во флакон или банку, укупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него, стеклянные или из полиэтилена.

По 1 флакону или банке, или по 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул, или по 1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, или по 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54