

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Прегабалин, 25 мг, капсулы.

Прегабалин, 50 мг, капсулы.

Прегабалин, 75 мг, капсулы.

Прегабалин, 150 мг, капсулы.

Прегабалин, 300 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прегабалин.

Прегабалин, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 35 мг (см. раздел 4.4).

Прегабалин, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 70 мг (см. раздел 4.4).

Прегабалин, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 10 мг (см. раздел 4.4).

Прегабалин, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 150 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 20 мг (см. раздел 4.4).

Прегабалин, 300 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 300 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 40 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Прегабалин, 25 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые № 4 с корпусом и крышечкой белого цвета.

Прегабалин, 50 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые № 3 с корпусом и крышечкой белого цвета.

Прегабалин, 75 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой красновато-коричневого цвета.

Прегабалин, 150 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые № 2 с корпусом и крышечкой белого цвета.

Прегабалин, 300 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые № 0 с корпусом белого цвета и крышечкой красновато-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

Нейропатическая боль

Прегабалин показан к применению у взрослых с 18 лет для лечения нейропатической боли периферического и центрального генеза.

Эпилепсия

Прегабалин показан к применению у взрослых с 18 лет в качестве дополнительной терапии с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин показан к применению у взрослых с 18 лет для лечения генерализованного тревожного расстройства.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат принимают в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.

Нейропатическая боль

Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг в 2 или 3 приема. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Эпилепсия

Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг в 2 или 3 приема. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат принимают в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема. Следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Еще через неделю дозу можно увеличить до 450 мг/сут. Еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Если лечение необходимо завершить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели вне зависимости от показания (см. разделы 4.4 и 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном почками в неизменном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2), у пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется снижать дозу прегабалина с учетом индивидуального клиренса креатинина (КК), как показано в таблице 1 с использованием следующей формулы:

$$КК \left(\frac{\text{мл}}{\text{мин}} \right) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{сывороточный креатинин} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right)} \right] (\times 0,85 \text{ для пациентов женского пола})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (50 % препарата за 4 часа). У пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе после каждого 4-часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. таблицу 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза прегабалина*		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
≥ 60	150	600	2 раза в сутки или 3 раза в сутки
≥ 30 – < 60	75	300	2 раза в сутки или 3 раза в сутки

≥ 15 – < 30	25–50	150	1 раз в сутки или 2 раза в сутки
< 15	25	75	1 раз в сутки
Дополнительная доза препарата после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократно**

* Суточную дозу (мг/сут) необходимо разделить на число приемов, чтобы рассчитать значение мг/доза.

** Дополнительная доза – однократная дополнительная доза.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Данные по безопасности и эффективности прегабалина у детей младше 12 лет и подростков (12-17 лет) отсутствуют. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 5.1 и 5.2, однако они не дают оснований для рекомендаций относительно режима дозирования. Способ применения

Прегабалин можно принимать независимо от приема пищи.

Прегабалин предназначен только для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к прегабалину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом

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

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).

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и нарушения когнитивных функций

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых людей. В ходе пострегистрационного применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность.

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 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 центральную нервную систему (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).

Хроническая сердечная недостаточность

Несмотря на то, что очевидной взаимосвязи с концентрацией прегабалина в плазме крови и развитием сердечной недостаточности не отмечалось, в ходе пострегистрационного применения прегабалина 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 следует применять с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Одновременное применение с опиоидами

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина одновременно с опиоидами в связи с риском развития угнетения ЦНС. В наблюдательном исследовании с участием лиц, принимающих опиоиды, у пациентов, которые получали терапию прегабалином одновременно с опиоидом, наблюдался повышенный риск смертности, связанной с опиоидами, по сравнению с теми, кто принимал только опиоиды (скорректированное отношение шансов, 1,68 [95 % доверительный интервал, 1,19-2,36]).

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.

Непереносимость лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозно-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Прегабалин выводится почками в основном в неизмененном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2 % дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетические взаимодействия.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные гипогликемические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

При применении пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с прегабалином равновесная фармакокинетика обоих препаратов не менялась.

Препараты, влияющие на ЦНС

Сообщалось о случаях нарушения дыхания, наступления комы и смерти при одновременном применении прегабалина с другими препаратами, угнетающими ЦНС, в

том числе у пациентов, которые злоупотребляют психоактивными веществами.

Повторное пероральное применение прегабалина с оксикодоном, лоразепамом или этанолом не оказывало клинически значимого влияния на дыхание. Прегабалин, по-видимому, усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызываемые оксикодоном. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Также сообщалось об отрицательном влиянии прегабалина на деятельность желудочно-кишечного тракта (в том числе, развитие кишечной непроходимости, паралитического илеуса, запора) при одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими запор (такими как опиоиды) (см. раздел 4.4).

Взаимодействие препаратов при применении у пожилых пациентов

Специальные исследования фармакодинамического взаимодействия с другими лекарственными средствами у пациентов пожилого возраста не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении прегабалина у беременных женщин. Данные, полученные в ходе наблюдательного исследования, которое включало более 2700 случаев беременности, во время которых отмечалось воздействие прегабалина, на основании данных, регулярно собираемых из административных и медицинских реестров Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, не указывают на существенное повышение риска серьезных врожденных пороков развития, неблагоприятных исходов родов или патологических исходов в отношении развития нервной системы в постнатальном периоде для беременностей, во время которых отмечалось воздействие прегабалина.

Тяжелые врожденные пороки развития

Скорректированные отношения распространенности и 95% доверительные интервалы (ДИ) в стандартном метаанализе для воздействия монотерапии прегабалином в первом триместре по сравнению с отсутствием воздействия противосудорожных препаратов составляли 1,13 (0,96-1,33).

Исходы родов и исходы в отношении развития нервной системы в постнатальном периоде

Статистически значимые данные для мертворождения, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, малых размеров плода для гестационного возраста, низкой оценке по шкале Апгар и микроцефалии отсутствовали.

Для популяции пациентов детского возраста, подвергшейся внутриутробному

воздействию, исследование не выявило повышенного риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройств аутистического спектра (РАС) и нарушений умственного развития.

При применении у животных препарат оказывал токсическое действие на репродуктивную функцию. В связи с этим прегабалин можно применять при беременности только в том случае, если польза для матери явно превышает возможный риск для плода. При лечении прегабалином женщины репродуктивного возраста должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

Лактация

Прегабалин выводится с грудным молоком. Так как безопасность применения прегабалина у новорожденных неизвестна, во время лечения прегабалином не рекомендуется кормить грудью. Следует прекратить грудное вскармливание или отменить терапию прегабалином, принимая во внимание необходимость терапии для матери и грудное вскармливание для новорожденного.

Фертильность

Клинических данных о влиянии прегабалина на фертильность женщин с сохраненной детородной функцией нет.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Прегабалин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Прегабалин может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, влиять на способность управлять автомобилем и механизмами. Пациентам рекомендуется не управлять автомобилем, не пользоваться сложной техникой и не выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли данный препарат на выполнение ими таких задач.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 14 и 7 % соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение (4 %) и сонливость (3 %), в

зависимости от их субъективной переносимости. Другие побочные эффекты, также приводящие к отмене препарата: атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки.

Также отмечались нежелательные реакции, возникающие после отмены прегабалина: бессонница, головная боль, тошнота, тревога, гриппоподобный синдром, судороги, повышенная возбудимость, депрессия, боль, гипергидроз и диарея.

На фоне терапии центральной нейропатической боли, связанной с повреждением спинного мозга, наблюдается увеличение частоты побочных реакций в целом, а также побочных реакций со стороны ЦНС, в особенности сонливости.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице перечислены все нежелательные явления, частота которых превышала таковую в группе плацебо и которые наблюдались более чем у 1 человека. Они распределены по системно-органным классам. Частота встречаемости этих нежелательных реакций определялась по количеству нежелательных явлений в массиве данных клинических исследований независимо от оценки причинно-следственной связи: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Перечисленные нежелательные явления могут также быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующей терапией.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	Назофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Редко	Ангioneвротический отек, аллергические реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Повышение аппетита
Нечасто	Анорексия, гипогликемия
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Состояние эйфории, спутанность сознания, бессонница, раздражительность, депрессия, дезориентация, снижение

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
	либидо, паническая атака, апатия
Нечасто	Галлюцинации, беспокойство, тревожное возбуждение, подавленное настроение, приподнятое настроение, колебания настроения, агрессивность, деперсонализация, тревожные сновидения, затруднения с подбором слов, повышение либидо, аноргазмия, усиление бессонницы
Редко	Расторможенность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение, сонливость, головная боль
Часто	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, летаргия, агевзия
Нечасто	Обморочные состояния, миоклония, психомоторное возбуждение, дискинезия, ортостатическое головокружение, интенционный тремор, нистагм, нарушение речи, понижение рефлексов, ощущение жжения на коже и слизистых оболочках, гиперестезия, потеря сознания, когнитивные нарушения
Редко	Патологическое оцепенение, паросмия, гипокинезия, дисграфия, судороги
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нечеткость зрения, диплопия
Нечасто	Утрата периферического зрения, нарушение зрения, отек век, конъюнктивы век и глазного яблока, дефект поля зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астигматизм, фотофобия, синдром «сухого» глаза, слезотечение, раздражение слизистой оболочки глаз
Редко	Осциллопия (колебание видимых предметов), изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия, кератит, потеря зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Часто	Вертиго
Нечасто	Гиперакузия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, хроническая сердечная недостаточность
Редко	Синусовая тахикардия, синусовая аритмия, удлинение интервала QT
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Гипотензия, гипертензия, гиперемия кожи, «приливы», холодные конечности
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Сухость слизистой носа
Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп
Редко	Чувство стеснения в горле, отек легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	Рвота, запор, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, тошнота, диарея
Нечасто	Гастроэзофагеальный рефлюкс, гиперсекреция слюнных желез, снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта
Редко	Асцит, панкреатит, дисфагия, отек языка
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, повышенная потливость, отек лица, кожный зуд
Редко	Синдром Стивенса-Джонсона, холодный пот
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
	конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника
Нечасто	Опухание сустава, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, скованность мышц
Редко	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Часто	Боль в области молочных желез, эректильная дисфункция
Нечасто	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея
Редко	Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Периферический отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, чувство стеснения в груди, боль, лихорадка, жажда, озноб, общая слабость, недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в крови
Нечасто	Повышение активности креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации глюкозы крови, снижение количества тромбоцитов, снижение содержания калия в крови, снижение массы тела
Редко	Снижение количества лейкоцитов в крови

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского

экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе пострегистрационного применения наиболее частыми нежелательными реакциями, развивавшимися при передозировке прегабалина, были сонливость, спутанность сознания, ажитация и беспокойство. Также сообщалось о развитии судорог. Было зафиксировано несколько случаев комы.

При передозировке препарата (до 15 г) других (не описанных выше) нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Лечение

Ведение пациентов с передозировкой прегабалина должно включать общие поддерживающие меры и при необходимости гемодиализ (см. раздел 4.2, таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожные препараты, прочие противосудорожные препараты.

Код АТХ: N03AX16

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

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ($\alpha_2\text{-}\delta$ протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

В ходе исследований было выявлено, что препарат эффективен у пациентов с диабетической нейропатией, постгерпетической невралгией и повреждением спинного мозга. Эффективность препарата при других видах нейропатической боли не изучалась.

Прегабалин был изучен в 10 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 13 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки и в исследованиях продолжительностью до 8 недель с режимом дозирования 3 раза в сутки. Профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 раза в сутки и 3 раза в сутки были схожими.

В ходе клинических исследований продолжительностью до 12 недель, в которых препарат был использован для лечения нейропатической боли периферического и центрального генеза, уменьшение выраженности боли, отмечаемое после 1-й недели, сохранялось в течение всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях по изучению периферической нейропатической боли у 35 % пациентов, получавших прегабалин, и у 18 % пациентов принимавших плацебо наблюдалось уменьшение индекса боли на 50 %. Среди пациентов, не испытывавших сонливости, такое улучшение отмечалось у 33 % пациентов группы прегабалина, и у 18 % пациентов группы плацебо. Среди пациентов, которые испытывали сонливость, доля лиц, ответивших на лечение, составила 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В контролируемых клинических исследованиях по изучению нейропатической боли центрального генеза у 22 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 7 % пациентов из группы плацебо наблюдалось уменьшение индекса боли на 50 %.

Эпилепсия

В качестве дополнительного лечения.

Прегабалин был изучен в трех контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки и 3 раза в сутки. Профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 раза в сутки и 3 раза в сутки были сходными.

Снижение частоты судорожных приступов было отмечено на 1-й неделе лечения.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве дополнительной терапии при лечении эпилепсии у детей младше 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные реакции, наблюдаемые в исследовании фармакокинетики и переносимости с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n = 65$) с парциальными приступами, были аналогичны зафиксированным у взрослых. Нежелательные реакции в виде озноба и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались у детей с эпилепсией чаще, чем в исследованиях с участием взрослых пациентов, согласно результатам 12-недельного

плацебо-контролируемого исследования с участием 295 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве дополнительной терапии при лечении парциальных судорог; а также двух открытых исследований безопасности продолжительностью 1 год каждое с участием 54 пациентов и 431 пациента с эпилепсией в возрасте от 3 месяцев до 16 лет (см. разделы 4.2 и 5.2).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 4 до 16 лет участников рандомизировали для приема прегабалина в дозе 2,5 мг/кг/сут (максимум 150 мг/сут), 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо. Доля участников, у которых число парциальных приступов снизилось не менее чем на 50 % по сравнению с исходным, составила 40,6 % в группе, получавшей прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут ($p = 0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1 % в группе, получавшей прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут ($p = 0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6 % в группе плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет участников рандомизировали для приема прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут, 14 мг/кг/сут или плацебо. Медиана суточной частоты приступов в начале исследования и на последнем визите составила 4,7 и 3,8 среди участников, принимавших прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут; 5,4 и 1,4 среди участников, принимавших прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут; и 2,9 и 2,3 для группы плацебо соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут значительно снижал логарифмически трансформированный эквивалент частоты парциальных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$), тогда как прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут не показал улучшения по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 219 пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) приступами в возрасте от 5 до 65 лет (66 из них в возрасте от 5 до 16 лет) получали в качестве дополнительной терапии прегабалин в дозе 5 мг/кг/сут (не более 300 мг/сут), 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) или плацебо. Доля участников, у которых частота ПГТК приступов снизилась не менее чем на 50 %, составляла 41,3 %, 38,9% и 41,7 % в группах прегабалина 5 мг/кг/сут, прегабалина 10 мг/кг/сут и плацебо соответственно.

Монотерапия (для пациентов с впервые диагностированным заболеванием)

Прегабалин был изучен в одном контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки. На основании оценки показателя эффективности, за который принимали отсутствие судорожных

приступов в течение 6 месяцев после начала лечения, прегабалин не обладал не меньшей эффективностью по сравнению с ламотриджином. Прегабалин и ламотриджин продемонстрировали сходный профиль безопасности и переносимости.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин был изучен в 6 контролируемых исследованиях продолжительностью 4-6 недель, в 1 исследовании продолжительностью 8 недель с участием пациентов пожилого возраста и 1 долгосрочном исследовании по изучению профилактики рецидивов с 6-месячной двойной слепой фазой.

Уменьшение симптомов генерализованного тревожного расстройства согласно шкале Гамильтона для оценки тревожности (НАМ-А), наблюдалось на 1-й неделе.

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4-8 недель) у 52 % пациентов, получавших прегабалин, и 38 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось улучшение относительно исходного уровня не менее чем на 50 % согласно общему баллу НАМ-А.

В клинических исследованиях у пациентов, постоянно получавших прегабалин, побочные эффекты со стороны органа зрения (затуманивание зрения) отмечались чаще, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев указанный побочный эффект прекращался по мере продолжения лечения. В ходе контролируемых клинических исследований офтальмологическое обследование (в том числе проверку остроты зрения, формальную проверку полей зрения и исследование глазного дна с широким зрачком) проводили более чем у 3600 пациентов. Острота зрения снизилась у 6,5 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 4,8 % пациентов из группы плацебо. Изменение полей зрения выявлено у 12,4 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 11,7 % пациентов из группы плацебо. Изменения глазного дна определялись у 1,7 % пациентов, получавших лечение прегабалином и у 2,1 % пациентов в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Показатели фармакокинетики прегабалина в равновесном состоянии у здоровых добровольцев, у пациентов с эпилепсией, получавших противоэпилептическую терапию, и у пациентов, получавших его по поводу хронического болевого синдрома, были сопоставимы.

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается натошак, достигая максимальной концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови через 1 час как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет $\geq 90 \%$ и не зависит от дозы.

При повторном применении равновесная концентрация достигается через 24-48 часов.

При применении препарата после приема пищи скорость всасывания снижается, вместе с ней $C_{\max}$ снижается на 25-30 %, а время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) увеличивается приблизительно до 2,5 часов. Однако прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на общее всасывание прегабалина.

Распределение

В исследованиях на животных установлено, что прегабалин легко проникает через гематоэнцефалический барьер, а также через плаценту у крыс и выделяется с молоком в период лактации. У человека кажущийся объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет приблизительно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Прегабалин практически не подвергается метаболизму у человека. После приема меченного прегабалина приблизительно 98 % радиоактивной метки определялось в моче в неизменном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0,9 % дозы. В доклинических исследованиях признаки рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер отсутствовали.

Элиминация

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном почками в неизменном виде. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) прегабалина составляет 6,3 часа. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. раздел 5.2 «Почечная недостаточность»).

У пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2, таблица 1).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика прегабалина в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер, межсубъектная вариабельность низкая (< 20 %). Фармакокинетику прегабалина при повторном применении можно спрогнозировать на основании данных приема однократной дозы. Таким образом, нет необходимости в регулярном мониторинговании концентрации прегабалина в плазме крови.

Пол

Согласно данным клинических исследований, пол пациента не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Почечная недостаточность

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается приблизительно на 50 %). Учитывая, что прегабалин в основном выводится почками, у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется снизить его дозу, а после гемодиализа назначить дополнительную дозу препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика прегабалина у пациентов с нарушением функции печени не изучалась. Прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном в неизмененном виде с мочой, поэтому нарушение функции печени не должно существенно изменять концентрации прегабалина в плазме крови.

Лица пожилого возраста

Клиренс прегабалина с возрастом имеет тенденцию к снижению. Наблюдаемое снижение клиренса при приеме прегабалина внутрь отражает возрастное снижение клиренса креатинина. Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек может потребоваться снижение дозы препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

Период грудного вскармливания

Фармакокинетику прегабалина в дозе 150 мг (при суточной дозе 300 мг) оценивали у кормящих женщин каждые 12 часов спустя не менее 12 недель после родов. Лактация не оказывала влияния на фармакокинетику прегабалина или влияние было незначительным. Прегабалин выделялся в грудное молоко со средним значением равновесной концентрации приблизительно 76 % от значения равновесной концентрации в плазме крови матери. Теоретическая средняя суточная доза прегабалина, поступающая ребенку с грудным молоком (при предполагаемом среднем потреблении молока 150 мл/кг/сут) от матерей, принимающих препарат в дозе 300 мг/сут или максимальной дозе 600 мг/сут, составляет от 0,31 до 0,62 мг/кг/сут соответственно. Эти расчетные дозы составляют приблизительно 7 % от общей суточной дозы для матери из расчета в мг/кг массы тела.

Дети

Фармакокинетику прегабалина изучали у детей с эпилепсией (в возрастных группах от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при уровнях доз 2,5 мг/кг/сут, 5 мг/кг/сут, 10 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут в исследовании фармакокинетики и переносимости. После приема прегабалина внутрь натощак время достижения максимальной концентрации в плазме крови было одинаковым для всех возрастных групп и составило от 0,5 часа до 2 часов после приема.

Значения $C_{\max}$ и AUC для прегабалина линейно увеличивались с увеличением дозы в каждой возрастной группе. Значение AUC у пациентов детского возраста с массой тела до 30 кг было меньше на 30 % по причине увеличенного на 43 % скорректированного по массе тела клиренса у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

У пациентов детского возраста в возрасте до 6 лет конечный период полувыведения прегабалина в среднем составлял от 3 до 4 часов, а у детей в возрасте 7 лет и старше – от 4 до 6 часов.

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал, что при приеме внутрь клиренс креатинина был значимой ковариатой клиренса прегабалина, масса тела была значимой ковариатой кажущегося объема распределения прегабалина, и эта взаимосвязь наблюдалась как в популяции пациентов детского возраста, так в популяции взрослых пациентов.

Фармакокинетика прегабалина у пациентов в возрасте младше 3 месяцев не изучалась (см. разделы 4.2 и 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Прегабалин, 25 мг, 50 мг, 150 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный (Starch 1500)

Тальк

Корпус капсулы

Титана диоксид (E 171)

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид (E 171)

Желатин

Прегабалин, 75 мг, 300 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный (Starch 1500)

Тальк

Корпус капсулы

Титана диоксид (E 171)

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Прегабалин, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 150 мг, капсулы

2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Прегабалин, 300 мг, капсулы

2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

mez@endopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел.: +7 (495) 678-00-50

Факс: +7 (495) 911-42-10

mez@endopharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Прегабалин, капсулы, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».