

## **Состав**

*действующее вещество:* Прегабалин;

1 мл раствора содержит прегабалин 20 мг;

*другие составляющие:* метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат, сахароза, ароматизатор клубничный, вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Раствор оральный.

*Основные физико-химические свойства:* бесцветная прозрачная жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

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

Механизм действия

Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ( $\alpha 2-d$  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 излечение. Прегабалин изучали в процессе трех контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 недель с режимом дозирования 2 раза в сутки или 3 раза в сутки. В целом профили безопасности и эффективности для режимов дозирования дважды и 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 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 с участием 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/сут (максимум 150 мг/сут), прегабалин по 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут). ) 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/сут ( $p=0,0068$  по сравнению с плацебо). 29,1% пациентов, 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 детям (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) назначали прегабалин 7 мг/кг/сут, прегабалин 14 мг/кг/сут или плацебо. Медианная суточная частота судорог на начальном уровне и на завершающем 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/сут и 2,9 и 2,3 для плацебо. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут значительно уменьшал логарифмически преобразованную частоту парциальных судорожных приступов по сравнению с плацебо ( $p=0,0223$ ), прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут 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/сут (максимум 300 в сутки), 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо как вспомогательную терапию. Процент пациентов с по крайней мере на 50% снижением частоты перв.

инно-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 (HAM-A) 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 HAM-A 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 проводилось более 3600 пациентам. 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/сут. 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 количественно 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, применявших противосудорожные 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 ч 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 пищи, 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

есть 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.

## Вывод

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. «Способ применения и дозы», таблица).

### Печеночная недостаточность

Специальных фармакокинетических исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Поскольку прегабалин не испытывает значительного метаболизма и выводится с мочой, преимущественно в неизменном 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/сут, 5 мг /кг/сутки, 10 мг/кг/сутки и 15 мг/кг/сутки в процессе исследования фармакокинетики и переносимости.

После перорального применения прегабалина детям натощак  $t_{max}$  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 по мере увеличения 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 таких пациентов по сравнению с пациентами с массой тела  $\geq 30$  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 (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. «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 попадал 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/сут или в максимальной дозе 600 мг/сут, 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.

## **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, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол.

Одновременное применение прегабалина с пероральными контрацептивами, норэтистероном 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 нарушение 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, 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 возникновения 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 (ТШПР)

В связи с лечением прегабалином редко сообщали о ТШПР, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсико-эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут быть опасными для жизни или иметь летальное последствие. При назначении лекарственного средства Прегабалин-Дарница пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, следует немедленно отменить применение прегабалина и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости).

## 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

Сообщалось 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

Сообщалось 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 его повышенного 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

Сообщалось 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 ( $\leq 300$  мг, 1,52 aOR [95 % ДИ, 1,04–2,22]) с тенденцией к увеличению риска при высоких дозах прегабалина ( $> 300$  мг, 2,5 [95% ДИ 1,24–5,06]).

#### Неправильное применение, злоупотребление или зависимость

Сообщалось 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 (сообщали о случаях развития привыкания, превышении назначенной дозы; поведения, направленного на получение лекарственного средства).

#### Энцефалопатия

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

#### Женщины репродуктивного возраста/средства контрацепции для женщин и мужчин

Применение прегабалина в течение I триместра беременности может вызвать серьезные врожденные пороки развития (ВВР) у будущего ребенка. Лекарство Прегабалин-Дарница не следует применять в период беременности, кроме

случаев, когда польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Женщины репродуктивного возраста при лечении прегабалином должны использовать эффективные средства контрацепции.

#### Важная информация о вспомогательных веществах

Лекарственное средство содержит метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216), которые могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленные).

Это лекарственное средство содержит небольшое количество (менее 100 мг/доза) этанола, входящего в состав ароматизатора.

Применение в период беременности или кормления грудью.

#### Женщины репродуктивного возраста/контрацепция

Женщины репродуктивного возраста должны употреблять эффективные средства контрацепции.

#### Беременность

В ходе исследований на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Показано, что прегабалин проникает через плаценту в крыс. Прегабалин может проникать через плаценту человека.

#### Серьезные ВВР

Данные скандинавского обсервационного исследования с участием более 2700 беременных женщин, применявших прегабалин в I триместре, продемонстрировали большую распространенность серьезных ВВР среди детей (живых или мертворожденных), подвергшихся внутриутробному влиянию прегабалина по сравнению с популяцией детей, не имеющих такого влияния (5,9% против 4,1%).

Риск развития серьезных ВВР среди детей, подвергшихся внутриутробному влиянию прегабалина в I триместре беременности был несколько выше по сравнению с популяцией детей, которые такого влияния не имели (корректированный коэффициент распространенности и 95% доверительный интервал: 1,14 (0,96-1,35)), и по сравнению с популяцией, испытавшей влияние ламотриджина (1,29 (1,01-1,65)) или дулоксетина (1,39 (1,07-1,82)).

Анализ специфики ВВР продемонстрировал более высокий риск относительно офтальмологических несращений и дефектов глаз, нервной или мочеполовой системы, но показатели были небольшими, а оценки – неточными.

Препарат Прегабалин-Дарница не следует применять в период беременности без необходимости (когда польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Кормление грудью.

Прегабалин проникает в грудное молоко человека. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Необходимо принять решение о прекращении грудного кормления или отмене терапии прегабалином, учитывая пользу кормления грудью для ребенка и пользу лечения для женщины.

фертильность.

Клинические данные о влиянии прегабалина на фертильность женщин отсутствуют.

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

В ходе исследования фертильности у самок крыс наблюдалось нежелательное влияние на репродуктивную функцию. В ходе 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.

### **Спосіб застосування та дози**

Застосовувати незалежно від вживання їжі.

Даний лікарський засіб призначений лише виключно для перорального застосування. Для забезпечення точного дозування упаковка містить шприц дозуючий.

### *Дози*

Діапазон доз лікарського засобу може змінюватися в межах 150–600 мг (від 7,5 мл до 30 мл) на добу. Добову дозу розподіляти на 2 або 3 прийоми.

### Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості лікарського засобу пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг (15 мл) на добу через 3–7 днів, а за необхідності – до максимальної дози 600 мг (30 мл) на добу ще після 7 днів.

### Епілепсія

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг (7,5 мл) на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості лікарського засобу пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг (15 мл) на добу після першого тижня лікування. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг (30 мл) на добу.

### Генералізований тривожний розлад

Доза, яку розподіляють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг (7,5–30 мл) на добу. Періодично слід переглядати необхідність продовження терапії.

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг (7,5 мл) на добу. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості лікарського засобу пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг (15 мл) на добу після першого тижня лікування. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг (22,5 мл) на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг (30 мл) на добу.

### Фіброміалгія

Рекомендована доза лікарського засобу для лікування фіброміалгії становить від 300 (15 мл) до 450 мг (22,5 мл) на добу. Лікування слід розпочинати із застосування дози 75 мг 2 рази (по 3,75 мл) на добу або 150 мг (7,5 мл) на добу. Залежно від ефективності та переносимості лікарського засобу дозу можна збільшувати до 150 мг 2 рази (по 7,5 мл) на добу або 300 мг на добу (15 мл)



протягом одного тижня. Для пацієнтів, для яких застосування дози 300 мг (15 мл) на добу є недостатньо ефективним, можна збільшити дозу до 225 мг 2 рази (по 11,25 мл) на добу або 450 мг (22,5 мл) на добу. Хоч є дослідження застосування дози 600 мг (30 мл) на добу, доказів того, що застосування цієї дози буде мати додаткову перевагу, немає; також така доза мала гіршу переносимість. Беручи до уваги дозозалежні побічні реакції, застосування доз вище 450 мг (22,5 мл) на добу не рекомендується. Оскільки прегабалін виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції нирок.

### Відміна прегабаліну

Відповідно до діючої клінічної практики, припиняти терапію прегабаліном рекомендується поступово, протягом щонайменше одного тижня, незалежно від показань (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

### Порушення функції нирок

Прегабалін виводиться із системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції нирок слід індивідуально, як зазначено в таблиці нижче, відповідно до кліренсу креатиніну ( $CL_{cr}$ ), який визначають за формулою:

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

Прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (50 % лікарського засобу протягом 4 годин). Для пацієнтів на гемодіалізі добову дозу прегабаліну слід коригувати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу необхідно застосовувати додаткову дозу лікарського засобу (див. таблицю).

### Таблиця

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Кліренс креатиніну ( $CL_{cr}$ ) (мл/хв)	Загальна добова доза прегабаліну*	Режим дозування
---	-----------------------------------	-----------------

Початкова доза (мг/добу)	Максимальна доза (мг/добу)		
≥ 60	150 (7,5 мл)	600 (30 мл)	2 або 3 рази на добу
≥ 30 - < 60	75 (3,75 мл)	300 (15 мл)	2 або 3 рази на добу
≥ 15 - < 30	25-50 (1,25-2,5 мл)	150 (7,5 мл)	1 або 2 рази на добу
< 15	25 (1,25 мл)	75 (3,75 мл)	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25 (1,25 мл)	100 (5 мл)	Одноразова доза <sup>+</sup>

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

<sup>+</sup> Додаткова доза - це додаткова одноразова доза.

#### Пацієнти з печінковою недостатністю

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

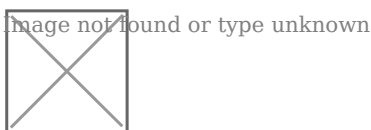
#### Пацієнти літнього віку (від 65 років)

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

#### *Спосіб застосування*

1. Відкрити кришку флакона та зняти захисний ковпачок зі шприца дозуючого (мал. 1).

2. Вставити шприц дозуючий в адаптер, перевернути флакон догори дном та витягнути необхідний об'єм лікарського засобу (мал. 2 та 3).
3. Витягнути наповнений шприц із флакона у вертикальному положенні (мал. 4).
4. Шприц дозуючий розмістити у ротовій порожнині, а потім, повільно натискаючи на поршень, влити вміст шприца (мал. 5).
5. Повторити кроки з 2 по 4 у міру необхідності досягнення необхідної дози.
6. Після застосування флакон слід закрити, закрутити кришку (адаптер залишається на місці). Шприц дозуючий промити водою, висушити та закрити захисним ковпачком (мал. 6).



### *Діти.*

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

### **Передозировка**

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

Редко сообщали о случаях комы.

Лечение передозировки прегабалина заключается в общих поддерживающих мерах и при необходимости может включать гемодиализ (см. «Способ применения и дозы», таблица).

### **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 ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), редкие ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не могут быть оценены по имеющимся данным). В каждой группе по частоте возникновения побочные реакции представлены в порядке убывания 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, астигматизм, фотопсия, сухость в глазах, повышенное слезоотделение, раздражение глаз, блефарит, нарушение аккомодации, кровоизлияние в глаз, светобоязнь сетчатки.

Редко: потеря зрения, кератит, осцилопсия, изменение зрительного восприятия глубины, мидриаз, страбизм, яркость зрения, анизокория, язвы роговицы, экзофтальм, паралич глазной мышцы, ирит, кератоконъюнктивит, миоз, ночная , 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 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, молотое, ректальное кровотечение.

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышен уровень печеночных ферментов\*.

Редко желтуха.

Редкие: 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, ощущение печени, гиперестезия, гиперестезия, гиперестезия апатия, околоротовая парестезия, миоклонус.

Редко: судороги, паросмия, гипокинезия, дисфагия, паркинсонизм, гипалгезия, зависимость, мозжечковый синдром, синдром зубчатого колеса, кома, делирий, энцефалопатия, экстрапирамидный синдром, синдром Гиена-Барре, внутричерепная гипертензия, маниакация.

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, пустырная сыпь, атрофия.

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, посыпка 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, реакции фоточувствительности.

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 аспаратаминотрансферазы.

У некоторых пациентов после прекращения краткосрочной или длительной терапии прегабалином наблюдались симптомы отмены лекарственного средства. Сообщалось 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. Наиболее распространенными побочными реакциями, которые наблюдались в 14-дневном исследовании терапии прегабалином, были сонливость, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Способ



применения и дозы»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеют важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и/или отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

### **Срок годности**

2 года.

Срок годности после первого раскрытия флакона – 30 дней.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 200 мл во флаконе с адаптером, закрытом крышкой с контролем первого раскрытия; по 1 флакону со шприцем дозирующим в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

### **Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.**

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