

## **Состав**

действующее вещество: прегабалин;

1 капсула содержит 75 мг или 150 мг прегабалина;

другие составляющие: лактоза моногидрат, крахмал кукурузный; тальк;

оболочка капсулы: железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171), желатин (для капсул по 75 мг); титана диоксид (E 171), желатин (для капсул по 150 мг).

## **Лекарственная форма**

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства:

- капсулы твердые по 75 мг: желатиновые твердые капсулы размера 4, крышка капсулы непрозрачная красно-коричневого цвета, корпус непрозрачный, белого цвета с черным оттиском «75 mg», содержащий порошок белого или почти белого цвета;
- твердые капсулы по 150 мг: желатиновые твердые капсулы размера 2, крышка и корпус капсулы непрозрачные, белого цвета, содержащий порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства.

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

Во время исследований была продемонстрирована эффективность препарата для лечения диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и поражения спинного мозга. Эффективность препарата при других видах нейропатической боли не изучали.

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

В процессе клинических исследований продолжительностью до 12 недель, в 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, которые применяли 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, которые применяли прегабалин, и у 18 % пациентов из группы плацебо. Среди пациентов, у которых возникала сонливость, доля пациентов, которые ответили на терапию, составляла 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В процессе контролируемого клинического исследования нейропатической боли центрального происхождения у 22 % пациентов, которые применяли прегабалин, и у 7 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось улучшение на 50 % по шкале оценки боли.

### Эпилепсия

Комбинированная терапия. Прегабалин изучали в процессе 3 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 2 раза в сутки и 3 раза в сутки были подобными.

Уменьшение частоты судорожных приступов наблюдалось уже на первой неделе.

## Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения прегабалина как вспомогательного средства при эпилепсии для детей в возрасте до 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 ( $n = 65$ ), были подобны побочным реакциям у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования 295 педиатрических пациентов в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования 175 педиатрических пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенного для оценки эффективности и безопасности прегабалина как вспомогательная терапия для лечения приступов с частичным началом и двух открытых исследований безопасности на 1 год у 54 и 431 педиатрического пациента соответственно, в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией, указывают на то, что такие побочные эффекты как пирексия и инфекции верхних дыхательных путей у детей наблюдались чаще, чем у взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы "Фармакокинетика", "Способ применения и дозы" и "Побочные реакции").

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании детям назначали прегабалин по 2,5 мг/кг/сут (максимум 150 мг/сут), прегабалин по 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо. По крайней мере 50% уменьшение парциальных судорожных приступов по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 40,6% пациентов, получавших прегабалин в дозе 10 мг / кг в сутки ( $p = 0,0068$  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% тех, кто получал плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании педиатрическим пациентам (в возрасте от 1 месяца до младше 4 лет) был назначен прегабалин 7 мг/кг/сут, прегабалин 14 мг/кг/сут или плацебо. Средняя частота приступов в течение 24 часов в начале и во время последнего посещения составляла 4,7 и 3,8 для прегабалина 7 мг/кг/сутки, 5,4 и 1,4 для прегабалина 14 мг/кг/сутки и 2,9 и 2,3 для плацебо соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут значительно уменьшил логарифмически трансформированную частоту приступов по сравнению с плацебо ( $p = 0,0223$ ); прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут не показал улучшения по сравнению с плацебо.

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 было достигнуто не меньшей эффективности по сравнению с применением ламотриджина, согласно оценке через 6 месяцев конечной точки - отсутствия судорожных приступов. Прегабалин и ламотриджин были одинаково безопасными 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 по изучению профилактики рецидива с двойной слепой фазой профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

Уменьшение симптомов генерализованного тревожного расстройства в соответствии со шкалой Гамильтона для оценки тревожности (НАМ-А) наблюдалось уже на неделе 1.

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

Во время контролируемых исследований нечеткость зрения чаще наблюдалась у пациентов, которые применяли 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 выполнялось у более 3600 пациентов. Среди этих пациентов острота зрения ухудшилась у 6,5% пациентов в группе прегабалина и у 4,8% пациентов в группе плацебо. Изменения поля зрения выявлены у 12,4% пациентов, принимавших прегабалин, и у 11,7% пациентов из группы плацебо. Изменения на глазном дне выявлены у 1,7% пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1% пациентов в группе плацебо.

Фармакокинетика.

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

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается при приеме натощак и достигает максимальных концентраций в плазме крови в течение 1 часа после однократного или многократного применения. Рассчитанная биодоступность прегабалина при пероральном применении составляет  $\geq 90\%$  и не зависит от дозы. При многократном применении равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при одновременном приеме с пищей, что приводит к уменьшению максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) примерно на 25-30% и удлинение значений  $t_{max}$  примерно до 2,5 часа. Однако прием прегабалина одновременно с пищей не имел 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. Было установлено, что прегабалин проникает через плаценту у крыс и выделяется в молоко крыс в период лактации. У человека объем распределения прегабалина после перорального применения составляет примерно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

### Метаболизм

У человека прегабалин подвергается незначительному метаболизму. После введения дозы меченого радиоактивной меткой прегабалина примерно 98% радиоактивного вещества выводилось с мочой в виде неизмененного прегабалина. Доля N-метилированной производной прегабалина - основного метаболита препарата, который определялся в моче, - составляла 0,9% от введенной дозы. Во время доклинических исследований не происходило рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

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 нарушениями функции почек или пациентам на гемодиализе необходима коррекция дозы препарата (см. раздел "Способ применения и дозы", таблица 1).

### Линейность / нелинейность

Фармакокинетика прегабалина является линейной для всего рекомендованного диапазона доз. Вариабельность фармакокинетики прегабалина среди пациентов

является низкой (<20%). Фармакокинетика при многократном применении является предсказуемой 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 этого, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови с помощью гемодиализа (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови уменьшается примерно на 50 %).

Поскольку препарат выводится в основном почками, пациентам с почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозу препарата, а после гемодиализа - применять дополнительную дозу (см. раздел "Способ применения и дозы", таблица 1).

## Печеночная недостаточность

Специальных фармакокинетических исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Поскольку прегабалин не подвергается значительному метаболизму и выводится с мочой преимущественно в неизменном виде, то маловероятно, чтобы нарушение функции печени имело значимое влияние на концентрацию 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 применении доз 2,5 мг/кг/сут, 5 мг/кг/сут, 10 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут в процессе исследования по изучению фармакокинетики и переносимости.

После перорального применения прегабалина детям натошак время достижения максимальной концентрации в плазме крови было в целом аналогичным во всех возрастных группах и составляло от 0,5 часа до 2 часов после приема.

Значения  $C_{max}$  и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) прегабалина возрастали линейно с увеличением дозы в каждой возрастной группе. У детей с массой тела до 30 кг значения AUC были ниже на 30 %, что

обусловлено увеличением на 43 % клиренса, скорректированного по массе тела, у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела  $\geq 30$  кг.

Конечный период полувыведения прегабалина составлял в среднем примерно 3-4 часа у детей в возрасте до 6 лет и 4-6 часов у детей в возрасте 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 мнимого объема распределения перорального прегабалина, и эта связь была аналогичной у детей и взрослых пациентов.

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

#### Пациенты пожилого возраста

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 нарушениями функции почек, связанными с возрастом, может потребоваться уменьшение дозы прегабалина (см. раздел "Способ применения и дозы", таблица 1).

#### Кормление 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 имело незначительное влияние на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин проникал в грудное молоко, при этом его средние концентрации в равновесном состоянии составляли примерно 76% от концентраций в плазме крови матери. Рассчитанная доза, которую получает младенец с грудным молоком (при среднем потреблении молока 150 мл/кг/сутки) от женщины, принимающей прегабалин в дозе 300 мг в сутки или в максимальной дозе 600 мг в сутки, составляет 0,31 мг/кг/сутки или 0,62 мг/кг/сутки соответственно. Эти рассчитанные дозы составляют примерно 7% от общей суточной дозы у матери в пересчете на миллиграмм на килограмм.

## **Показания**

Невропатические боли

Препарат Экзиста предназначен для лечения невропатической боли у взрослых при повреждении периферической и центральной нервной системы.

Эпилепсия

Препарат Экзиста назначают как дополнительную терапию парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат Экзиста предназначен для лечения генерализованного тревожного расстройства у взрослых.

Фибромиалгия.

### **Противопоказание**

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

Поскольку прегабалин экскретируется преимущественно в неизменном виде с мочой, подвергается незначительному метаболизму в организме человека ( $\leq 2\%$  дозы выделяется с мочой в форме метаболитов), не ингибирует метаболизм других препаратов *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое взаимодействие или быть объектом такого взаимодействия.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

Таким образом, 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 продемонстрировал, что пероральные противодиабетические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не имеют 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 надзора сообщали о случаях дыхательной недостаточности, комы и летального исхода у пациентов, принимавших прегабалин вместе с опиоидами и/или другими лекарственными средствами, угнетающими функцию ЦНС. Прегабалин, вероятно, усиливает нарушения когнитивных и основных моторных функций, вызванных оксикодоном.

## Взаимодействия у пациентов пожилого возраста

Специальных исследований фармакодинамического взаимодействия с участием добровольцев пожилого возраста не проводили. Исследования взаимодействия лекарственных средств проводили 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 нуждаться в коррекции дозы сахароснижающих лекарственных средств.

## Реакции гиперчувствительности

После выхода препарата на рынок сообщали 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 препарата на рынок сообщалось о случаях потери сознания, спутанности сознания и нарушения психики. В связи с этим пациентам следует рекомендовать быть осторожными, 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 проводили офтальмологическое обследование, частота случаев ухудшения остроты зрения и изменения поля зрения была выше у пациентов, которые применяли прегабалин, по сравнению с пациентами из группы плацебо; частота возникновения изменений на глазном дне была выше у пациентов из группы плацебо (см. раздел "Фармакодинамика").

После выхода препарата на рынок 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 применения прегабалина эти симптомы со стороны органов зрения могут исчезнуть или уменьшиться.

#### Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях развития почечной недостаточности, которая иногда была обратимой после прекращения применения прегабалина.

#### Отмена сопутствующих противоэпилептических препаратов

Пока недостаточно данных относительно того, можно ли отменять сопутствующие противоэпилептические препараты после того, как в результате добавления прегабалина к терапии будет достигнут контроль судорог, чтобы перейти к монотерапии прегабалином.

#### Симптомы отмены

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

Судороги, в частности эпилептический статус и большие судорожные припадки, 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

После выхода препарата на рынок сообщали 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 уже существующими сердечно-сосудистыми нарушениями. Таким пациентам прегабалин следует применять с осторожностью. При прекращении применения прегабалина это явление может исчезнуть.

#### Суицидальное мышление и поведение

Сообщалось о случаях суицидального мышления и поведения у пациентов, получавших терапию противосудорожными препаратами по некоторым показаниям. По результатам метаанализа данных, полученных в процессе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов, также наблюдалось небольшое повышение риска появления суицидального мышления и поведения. Механизм возникновения этого риска неизвестен, а имеющиеся данные не исключают возможности существования повышенного риска при применении прегабалина.

В связи с этим 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 лица, ухаживающие за ними) должны обратиться за медицинской помощью.

#### Ухудшение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

После выхода препарата на рынок сообщалось о явлениях, связанных с ухудшением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника, запор), при применении прегабалина вместе с лекарственными средствами, которые могут вызвать запор, например с опиоидными анальгетиками. При одновременном применении прегабалина и опиоидов следует принять меры для профилактики запоров (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста).

#### Одновременное применение с опиоидными лекарственными средствами

Рекомендуется с осторожностью назначать прегабалин одновременно с опиоидами из-за риска депрессии ЦНС. В исследовании пациентов, принимавших прегабалин одновременно с опиоидами, контроль и анализ случаев имели повышенный риск летального исхода, связанного с опиоидами, по сравнению с употреблением опиоидов (скорректированное соотношение шансов [aOR], 1,68 [95% ДИ, 1,19-2,36]). Этот повышенный риск наблюдался при низких

дозах прегабалина ( $\leq 300$  мг, aOR 1,52 [95 % ДИ, 1,04-2,22]), также наблюдалась тенденция к большему риску при высоких дозах прегабалина ( $> 300$  мг, aOR 2,51 [95 % ДИ 1,24-5,06]).

#### Неправильное применение, злоупотребление или зависимость

Сообщалось о случаях неправильного применения, злоупотребления и зависимости. Следует с осторожностью применять препарат пациентам со злоупотреблением различными веществами в анамнезе; необходимо наблюдать за пациентом для выявления симптомов неправильного применения, злоупотребления или зависимости от прегабалина (сообщалось о случаях развития привыкания, превышение назначенной дозы; поведения, направленного на получение препарата).

#### Угнетение дыхания

Сообщали о тяжелом угнетении дыхания, связанном с применением прегабалина. Пациенты с расстройствами дыхательной функции, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, одновременным применением депрессантов ЦНС и лица пожилого возраста могут иметь больший риск развития этой тяжелой побочной реакции. Такие пациенты могут нуждаться в корректировке дозы.

#### Энцефалопатия

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

В связи с лечением прегабалином (pregabalin) редко сообщалось о тяжелых кожных побочных реакциях (ТШПР), включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть опасными для жизни или иметь летальный исход. Во время назначения лекарственного средства пациентам следует сообщить о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на эти реакции, нужно немедленно отменить применение прегабалина (pregabalin) и рассмотреть альтернативное лечение (в случае необходимости).

#### Женщины, способные забеременеть/средства контрацепции

Применение лекарственного средства Экзиста в первом триместре беременности может вызвать серьезные врожденные дефекты у нерожденного ребенка. Прегабалин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери явно превышает потенциальный риск для

плода. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения.

### Непереносимость лактозы

Препарат Экзиста содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует применять этот препарат.

### Лечение нейропатической боли центрального происхождения вследствие поражения спинного мозга

Во время лечения нейропатической боли центрального происхождения, вызванного поражением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, а также побочных реакций со стороны ЦНС средств (например, антиспастических препаратов), необходимых для лечения этого состояния. Это обстоятельство следует принимать во внимание, назначая прегабалин при таком состоянии.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Женщины, способные забеременеть/средства контрацепции для женщин и мужчин

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщины, способные забеременеть, должны использовать эффективные средства контрацепции.

### Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Доказано, что прегабалин проникает сквозь плаценту у крыс. Прегабалин может пересекать человеческую плаценту.

### Основные врожденные пороки развития

Данные скандинавского обсервационного исследования, где участвовало более 2700 беременных, получавших прегабалин в первом триместре беременности, показали более высокую распространенность крупных врожденных пороков развития среди педиатрической популяции (живых или мертворожденных детей), которые применяли прегабалин, по сравнению с группой, которая его не применяла (5,9% против 4,1%). Риск врожденных пороков развития среди педиатрической популяции, которая применяла прегабалин в первом семестре беременности, был несколько выше по сравнению с популяцией, которая его не

применяла (скорректированный коэффициент распространенности и 95% доверительный интервал: 1,14 (0,96 - 1,35)), а также по сравнению с популяцией, которая применяла ламотриджин (1,29 (1,01 - 1,65) или дулоксетин (1,39 (1,07 - 1,82)). Анализ конкретных пороков развития показал высокий риск пороков развития нервной системы, глаз, орорациальных щелей, пороков мочеиспускания и пороков развития половых органов, но цифры были небольшими и оценки неточными.

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

#### Кормление грудью

Небольшое количество прегабалина было обнаружено в молоке женщин, кормящих грудью. Следует сообщить женщинам, которые кормят грудью, что кормление грудью не рекомендуется во время применения прегабалина.

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

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

Лекарственное средство Экзиста может иметь незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Лекарственное средство Экзиста может вызвать головокружение и сонливость и таким образом влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с этим пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами, от работы со сложной техникой или от другой потенциально опасной деятельности, пока не станет известно, влияет ли это лекарственное средство на их

способность к такой деятельности.

## **Способ применения и дозирование**

Препарат Экзиста принимать независимо от употребления пищи.

Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения.

### **Дозы**

Диапазон доз препарата может изменяться в пределах 150-600 мг в сутки. Суточную дозу распределять на 2 или 3 приема.

### **Нейропатическая боль**

Терапию прегабалином можно начать с дозы 150 мг в сутки, распределенной на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуального ответа и переносимости препарата пациентом дозу можно увеличить до 300 мг в сутки через 3-7 дней, а в случае необходимости - до максимальной дозы 600 мг в сутки еще после 7 дней.

### **Эпилепсия**

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

### **Генерализованное тревожное расстройство**

Доза, которую распределяют на 2 или 3 приема, может изменяться в пределах 150-600 мг в сутки. Периодически следует пересматривать необходимость продолжения терапии.

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

### **Фибромиалгия**

Рекомендуемая доза препарата для лечения фибромиалгии составляет от 300 мг до 450 мг в сутки. Лечение следует начинать с применения дозы 75 мг 2 раза в

сутки (150 мг в сутки). В зависимости от эффективности и переносимости, дозу можно увеличивать до 150 мг 2 раза в сутки (300 мг в сутки) в течение одной недели. Для пациентов, для которых применение дозы 300 мг в сутки является недостаточно эффективным, можно увеличить дозу до 225 мг 2 раза в сутки (450 мг в сутки). Хотя существует исследование применения дозы 600 мг в сутки, доказательств того, что применение этой дозы будет иметь дополнительное преимущество, нет; также такая доза имела худшую переносимость. Принимая во внимание дозозависимые побочные реакции, применение доз выше 450 мг в сутки не рекомендуется. Поскольку лекарственное средство Экзиста выводится главным образом почками, следует корректировать дозу препарата пациентам с нарушениями функции почек.

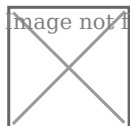
### Отмена прегабалина

Согласно действующей клинической практике, прекращать терапию прегабалином рекомендуется постепенно, в течение не менее одной недели, независимо от показаний.

### Нарушение функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в неизменном виде, преимущественно почками. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел "Фармакокинетика"), уменьшать дозу пациентам с нарушениями функции почек следует индивидуально как указано в таблице 1, в соответствии с клиренсом креатинина (CL<sub>Cr</sub>), который определяют по формуле:

image not found or type unknown



Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови с помощью гемодиализа (50 % препарата в течение 4 часов). Для пациентов на гемодиализе суточную дозу прегабалина следует корректировать в соответствии с функцией почек. Кроме суточной дозы, сразу после каждой 4-часовой процедуры гемодиализа необходимо применять дополнительную дозу препарата (см. таблицу 1).

### Коррекция дозы прегабалина в соответствии с функцией почек



Клиренс креатинина (CL <sub>cr</sub> ) (мл/мин) (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина *		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
≥ 60	150	600	2 или 3 раза на сутки
≥ 30 - < 60	75	300	2 или 3 раза на сутки
≥ 15 - < 30	25-50	150	1 или 2 раза на сутки
< 15	25	75	1 раз на сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократная доза <sup>+</sup>

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

+ Дополнительная доза - это дополнительная однократная доза.

#### Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста (в возрасте от 65 лет).

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

Дети.

Безопасность и эффективность препарата Экзиста при его применении детям в возрасте до 18 лет не установлены. Доступная в настоящее время информация приведена в разделе "Побочные реакции", а также в разделах "Фармакодинамика" и "Фармакокинетика", однако, опираясь на них, невозможно предоставить никаких рекомендаций по дозировке этой категории пациентов.

### **Передозировка**

После выхода препарата на рынок сообщалось, что наиболее частыми побочными реакциями при передозировке прегабалина были сонливость, спутанность сознания, возбуждение и беспокойство. Также поступали сообщения о судорогах.

Редко сообщалось о случаях комы.

Лечение передозировки прегабалина состоит в общих поддерживающих мерах и при необходимости может включать гемодиализ (см. «Способ применения и дозы», таблица 1).

### **Побочные эффекты**

В клинической программе по исследованию 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 были легкой или умеренной степени. Во всех контролируемых исследованиях показатель отмены препарата из-за побочных реакций составлял 12% среди пациентов, принимавших прегабалин, и 5% среди пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению применения препарата 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 по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть оценена на

основе имеющихся данных). В каждой группе по частоте возникновения побочные реакции представлены в порядке снижения степени их проявлений.

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

Во время лечения нейропатической боли центрального происхождения, вызванного 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 сообщалось после выхода препарата на рынок, приведены ниже и обозначены курсивом.

#### Инфекции и инвазии

Часто: назофарингит.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения.

#### Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность.

Редко: ангионевротический отек, аллергические реакции, анафилактоидные реакции.

#### Нарушение обмена веществ, метаболизма

Часто: повышение аппетита.

Нечасто: потеря аппетита, гипогликемия.

#### Со стороны психики

Часто: эйфорическое настроение, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение 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: расторможенность.

## Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, сонливость, головная боль.

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

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

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

## Нарушения со стороны органов зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, конъюнктивит.

Нечасто: потеря периферического зрения, нарушение зрения, отек глаз, дефекты поля зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотопсия, сухость в глазах, повышенное слезотечение, раздражение глаз, блефарит, нарушение аккомодации, кровоизлияние в глаз, светобоязнь, отек 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 слепота, офтальмоплегия, атрофия зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, птоз, увеит.

## Нарушения со стороны органов слуха и равновесия

Часто: вертиго.

Нечасто: гиперacusia.

## Нарушения со стороны сердца

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

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

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Часто: фаринголарингеальная боль.

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

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

Частота неизвестна: угнетение дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

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

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

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов\*.

Редко: желтуха.

Очень редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани

Часто: пролежни.

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

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

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

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

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

Редко: рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Редко: почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи, острая почечная недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит.

Нарушения половой системы и молочных желез

Часто: эректильная дисфункция, импотенция.

Нечасто: половая дисфункция, задержка эякуляции, дисменорея, боль в молочных железах, лейкорея, меноррагия, метроррагия.

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

Общие расстройства и реакции в месте введения

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, общая слабость, недомогание, абсцесс, воспаление жировой ткани, реакции фоточувствительности.

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

## Лабораторные исследования

Часто: увеличение массы тела.

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

Редко: уменьшение уровня лейкоцитов в крови.

\* Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и повышение аспартатаминотрансфераз (АсАТ).

У некоторых пациентов после прекращения краткосрочной или длительной терапии прегабалином наблюдались симптомы отмены препарата. Сообщали о таких реакциях: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, гипергидроз и головокружение, которые указывают 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 с участием детей с парциальными приступами с или без вторичной генерализации (12 - недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов с парциальными приступами, n = 295; исследования фармакокинетики и переносимости препарата, n = 65; открытое исследование по изучению безопасности продолжительностью два 1 год, n = 54 и n = 431), был подобен профилю, который наблюдался в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. К наиболее распространенным неблагоприятным явлениям, которые наблюдались при 12-недельном исследовании с лечением прегабалином, были сонливость, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение массы тела и назофарингит (см. разделы "Фармакодинамика", "Фармакокинетика" и "Способ применения и дозы").

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях. Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска при применении лекарственного средства.

## **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре выше 30 °С.

### **Упаковка**

По 14 капсул в блистере, по 2 или по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО "Адамед Фарма", Польша/

Adamed Pharma S.A., Poland.

*Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.*

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабянице, Польша/

ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95- 200, Poland.