

## **Состав**

*действующее вещество:* прегабалин;

1 капсула содержит прегабалина 150 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный тальк;

*оболочка для капсул по 150 мг:* желатин, титана диоксид (E 171);

*чернил:* шеллак, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммония гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: капсулы 150 мг - твердые желатиновые капсулы белого цвета с надписью «150» на корпусе, размер капсул - № 1.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства.

Код АТХ N03A X16.

## **Фармакодинамика**

Действующее вещество - прегабалин, что представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S) -3- (аминометилпропил) -5-метилгексановая кислота).

### Механизм действия

Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей ( $\alpha 2\text{-d}$ -белок) потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе (ЦНС).

### Клиническая эффективность и безопасность.

#### *Нейропатическая боль*

Во время исследований было продемонстрировано эффективность прегабалина для лечения диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и поражения спинного мозга. Эффективность препарата при других видах нейропатической боли не проходили.

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 общем профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 и 3 раза в сутки были сходными.

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 по изучению периферического нейропатической боли у 35% пациентов, получавших 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, получавших прегабалин, и у 18% пациентов из группы плацебо. Среди пациентов, у которых возникала сонливость, доля пациентов, ответивших на терапию, составила 48% в группе прегабалина и 16% в группе плацебо.

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

### *Эпилепсия*

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

Уменьшение частоты судорожных припадков наблюдалось уже на первой неделе.

Дети. Эффективность и безопасность применения прегабалина в качестве вспомогательного средства при эпилепсии для детей до 12 лет и для подростков не установлены. Побочные реакции, которые наблюдались в исследовании по изучению фармакокинетики и переносимости, к которому были включены пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ( $n = 65$ ) с парциальными судорожными припадками, были подобными побочных реакций у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет, целью которого была оценка эффективности и безопасности прегабалина как дополнительной терапии парциальных

судорожных припадков, и открытого исследования по изучению безопасности продолжительностью 1 год с участием 54 детей 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 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 мере уменьшения на 50% парциальных судорожных припадков, по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось в 40,6% пациентов, получавших прегабалин в дозе 10 мг/кг в сутки ( $p = 0,0068$  по сравнению с плацебо), в 29,1% пациентов, получавших прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут ( $p = 0,2600$  по сравнению с плацебо), и в 22,6% тех, кто получал 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 - отсутствие судорожных припадков. 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 фазы профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

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

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

Во время контролируемых исследований нечеткость зрения чаще наблюдалась у пациентов, получавших 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 в более 3600 пациентов. Среди этих пациентов острота зрения ухудшилась в 6,5% пациентов в группе прегабалина и в 4,8% пациентов в группе плацебо. Изменения поля зрения выявлено в 12,4% пациентов, получавших прегабалин, и в 11,7% пациентов из группы плацебо. Изменения глазного дна обнаружены у 1,7% пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1% пациентов группы 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 (распространенный боль в течение 3 месяцев в анамнезе и боль, имеющийся 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 о влиянии фибромиалгии.

Дети. Было проведено плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 15 недель с участием 107 детей 12-17 лет с фибромиалгией, которые применяли прегабалин в дозе 75-450 мг в сутки. По результатам оценки первичной конечной точки эффективности (изменение общей интенсивности боли от базового уровня до недели 15; рассчитано с помощью 11-балльной шкалы оценивания) был продемонстрирован численно больше улучшение состояния пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо, но это улучшения не достигло статистической значимости. Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были головокружение, тошнота, головная боль, увеличение массы тела и утомляемость. Общий профиль безопасности у подростков был подобным таковому у взрослых с фибромиалгией.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические показатели прегабалина подобные у здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, получавших противосудорожные препараты, и пациентов с хронической болью.

Абсорбция. Прегабалин быстро всасывается при пероральном применении натощак и достигает максимальной концентраций в плазме крови ( $C_{max}$ ) в течение 1 часа после однократного и многократного применения. Рассчитана биодоступность прегабалина при пероральном применении составляет 90% и более и не зависит от дозы. После повторного применения равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Степень абсорбции прегабалина снижается при одновременном приеме с пищей, в результате чего  $C_{max}$  уменьшается примерно на 25-30%, а время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) уменьшается примерно на 2,5 часа. Однако применение прегабалина с пищей не имело клинически значимого влияния на объем абсорбции.

Распределение. Прегабалин легко проникает через гематоэнцефалический барьер в животных, а также через плаценту в животных и в молоко в период лактации. У человека условный объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм. У человека прегабалин подвергается незначительному метаболизму. После введения дозы радиоактивно меченого прегабалина примерно 98% радиоактивности выводится с мочой в неизменном виде прегабалина. N-метилированный дериват прегабалина (основной метаболит прегабалина, который определяется в моче) составил 0,9% от введенной дозы.

Выведение. Прегабалин выводится из системного кровообращения главным образом за счет экскреции почками в неизменном виде. Период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорциональны клиренсу креатинина. Пациентам с нарушениями функции почек или которым проводят гемодиализ, необходимо корректировать дозу препарата.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика прегабалина является линейной для всего рекомендованного интервала доз. Межсубъектная фармакокинетическая вариабельность для прегабалина низкая (менее 20%). Фармакокинетика многократных доз предсказуема на основании данных однократного дозирования. Таким образом, нет необходимости в регулярном мониторинге концентраций прегабалина в плазме крови.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол. Отсутствует клинически значимое влияние пола на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Нарушение функции почек. Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается примерно на 50%). Поскольку выведение почками является основным путем выведения препарата пациентам с нарушениями функции почек необходимо снижать дозу препарата, а после гемодиализа - принимать дополнительную дозу.

Нарушение функции печени. Специальных фармакокинетических исследований с участием пациентов с нарушениями функции печени не проводили. Поскольку прегабалин не претерпит существенного метаболизма и выводится преимущественно в неизменном виде с мочой, то маловероятно, чтобы нарушение функции печени могло влиять 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/сутки, 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 был в целом аналогичным во всех возрастных группах и составил от 0,5 часа до 2 часов после приема. Значение  $St_{ax}$  и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) прегабалина росли линейно с увеличением дозы в каждой возрастной группе. У детей с массой тела до 30 кг значение 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 в возрасте до 6 лет и 4-6 часов в возрасте от 7 лет.

В процессе популяционного фармакокинетического анализа было показано, что клиренс креатинина был значимой ковариатой для клиренса приема прегабалина, а масса тела была значимой ковариатой для воображаемого объема распределения приема прегабалина, и эта связь была аналогичным у детей и взрослых пациентов.

Фармакокинетику прегабалина у пациентов в возрасте до 3 месяцев не изучали (см. Разделы «Фармакологические», «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению с возрастом. Это снижение клиренса прегабалина после

приема внутрь согласуется со снижением клиренса креатинина, связанного с увеличением возраста. У пациентов с нарушениями функции почек, связанными с возрастом, может потребоваться снижение дозы прегабалина.

Период кормления грудью. Фармакокинетику прегабалина при его применении в дозе 150 мг каждые 12 часов (суточная доза 300 мг), оценивали в 10 женщин, которые кормили грудью, по меньшей мере через 12 недель после родов.

Кормление грудью не влияло или мало незначительное влияние на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин попадал в грудное молоко, при этом его средние концентрации в равновесном состоянии составляли примерно 76% от концентрации в плазме крови матери. Рассчитанная доза, которую получает ребенок с грудным молоком (при среднем потреблении молока 150 мл/кг/сут) от женщины, которая принимает прегабалин в дозе 300 мг/сут или в максимальной дозе 600 мг/сут, составляет 0,31 или 0,62 мг/кг/сут соответственно. Эти рассчитаны 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.*

Дополнительное лечение при парциальных судорожных припадках с вторичной генерализацией или без нее у взрослых.

*Генерализованное тревожное расстройство.*

Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых.

*Фибромиалгия.*

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

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

Поскольку прегабалин преимущественно выводится в неизменном виде с мочой, испытывает незначительный метаболизм в организме человека (менее 2% дозы выделяется с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками плазмы крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом такого взаимодействия.

### Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

В соответствии с этим, в исследованиях *in vivo* не наблюдалось значимой клинической фармакокинетического взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Фармакокинетический популяционный анализ показал, что пероральные противодиабетические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывали клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

### Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина и пероральных контрацептивов, норэтистерона и/или этинилэстрадиола не влияет на фармакокинетику в равновесном состоянии каждого из препаратов.

### Лекарственные средства, влияющие на ЦНС

Прегабалин может усиливать эффект этанола и лоразепама. Известно, что при введении многократных пероральных доз прегабалина и оксикодона, лоразепама или этанола не происходит клинически значимого влияния на функцию дыхания. В постмаркетинговый период сообщали о развитии дыхательной недостаточности, кому и летальные случаи у пациентов, которые одновременно принимали прегабалин и другие депрессанты ЦНС, в частности у пациентов, злоупотребляющих такими веществами. Прегабалин усиливал нарушение познавательной и основных двигательных функций, вызванное оксикодоном.

### Взаимодействия у пациентов пожилого возраста

Специальных исследований фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводили. Исследование взаимодействия лекарственных средств проводили только у взрослых пациентов.

## **Особенности применения**

### Пациенты с сахарным диабетом

Согласно действующей клинической практики, некоторые пациенты с сахарным диабетом, у которых увеличилась масса тела при лечении прегабалином, могут потребовать корректировки дозы противодиабетических препаратов.

### Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о возникновении реакций гиперчувствительности, включая случаи развития ангионевротического отека. При наличии таких симптомов ангионевротического отека как отек лица, периоральный участка или верхних дыхательных путей нужно немедленно прекратить применение прегабалина.

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

Применение прегабалина сопровождалось случаями головокружения и сонливостью, что может увеличить частоту возникновения случайных травм (падений) у пожилых людей. В постмаркетинговый период сообщали о потере сознания, спутанность сознания, ухудшение умственной деятельности. Поэтому следует посоветовать пациентам быть осторожными, пока им не станут известны возможные влияния препарата.

### Расстройства зрения

В контролируемых исследованиях большая часть пациентов, получавших прегабалин, отмечали нечеткость зрения, в отличие от пациентов, получавших плацебо. Эти эффекты в большинстве случаев исчезали при продолжении лечения. В клинических исследованиях, в которых проводили офтальмологическое обследование, частота снижения остроты зрения и изменения полей зрения была выше у пациентов, принимавших прегабалин, чем у пациентов, получавших плацебо; частота изменений глазного дна была выше у пациентов, принимавших плацебо.

В постмаркетинговый период сообщали о побочных эффектах со стороны органов зрения, включая потерю зрения, нечеткость зрения или другие изменения остроты зрения, большинство из которых были временными. Отмены прегабалина может устранять или ослаблять эти симптомы.

### Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях почечной недостаточности. Иногда этот эффект был обратимым после отмены прегабалина.

### Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных средств

Недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорогами при добавлении прегабалина к лечению, что уже проводится, для перехода к монотерапии прегабалином.

### Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и долгосрочного применения прегабалина у некоторых пациентов наблюдали симптомы отмены. Зафиксированы такие явления: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение, которые свидетельствуют о физическую зависимость. Эту информацию следует сообщить пациенту перед началом лечения.

Судороги, в частности эпилептический статус и большие судорожные припадки, могут возникать во время лечения прегабалином или вскоре после прекращения его применения.

О прекращении долгосрочного лечения прегабалином, данные позволяют предположить, что частота возникновения и степень тяжести симптомов отмены могут быть дозозависимыми.

### Застойная сердечная недостаточность

Хотя было установлено причинной связи между применением прегабалина и застойной сердечной недостаточностью, в постмаркетинговый период сообщали о случаях застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших прегабалин. Такая реакция развивалась в основном при лечении прегабалином нейропатической боли у пациентов пожилого возраста с уже существующими сердечно-сосудистыми нарушениями. Поскольку недостаточно данных о применении препарата у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, прегабалин таким пациентам следует применять с осторожностью. При прекращении приема прегабалина это явление может исчезнуть.

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

Во время лечения нейропатической боли центрального происхождения вследствие повреждения спинного мозга частота возникновения побочных реакций общем, побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливости была повышенной. Это можно объяснить аддитивным эффектом других лекарственных средств (например, антиспастических средств), необходимые для лечения этого состояния. Это обстоятельство необходимо учесть в случае назначения

прегабалина таким пациентам.

### Суицидальные мышление и поведение

У пациентов, получавших терапию противоэпилептическими средствами по поводу определенных показаний, наблюдали суицидальные мышление и поведение. Существует несколько повышенный риск суицидального мышления и поведения при применении противоэпилептических препаратов. Механизм возникновения этого риска неизвестен, а доступные данные не исключают его для пациентов, принимающих прегабалин.

Поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами для выявления суицидального мышления и поведения и назначения соответствующего лечения в случаях его возникновения. Пациенты (и их опекуны) должны обратиться за помощью в случае возникновения суицидального мышления и поведения.

### Нарушение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

Сообщалось о явлениях, связанные с нарушением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника, запор) вследствие применения прегабалина одновременно с лекарственными средствами, которые могут вызвать запор, например опиоидными анальгетиками. При одновременном применении прегабалина и опиоидов следует принять меры для профилактики запора (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста).

### *Неправильное применение, аддиктивный потенциал или зависимость*

Регистрировали случаи неправильного применения, злоупотребления и зависимости. Следует с осторожностью назначать пациентам со злоупотреблением различными веществами в анамнезе, а также эти пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении относительно неправильного применения, злоупотребления или возникновения симптомов зависимости от прегабалина (сообщали о случаях развития толерантности, повышение дозы и поведения, направленной на получение препарата).

### Энцефалопатия

Случаи энцефалопатии возникали преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут вызвать энцефалопатию.

Лекарственное средство содержит пропиленгликоль, который может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

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

Капсула 150 мг содержит 54 мг лактозы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Прегабалин может иметь незначительный или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Прегабалин может вызывать головокружение и сонливость и может влиять на способность управлять автомобилем или механизмами. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем или работы со сложной техникой, пока не станет известно, как препарат влияет на скорость реакции.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции.

#### Беременность

Нет достоверных данных относительно применения прегабалина беременным.

Исследования на животных свидетельствовали о репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Прегабалин не следует применять в период беременности, за исключением отдельных случаев, когда польза для беременной явно превышает возможный риск для плода.

#### Период кормления грудью

Прегабалин выводится в грудное молоко. Эффект прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Поэтому не рекомендуется кормить ребенка грудью в период лечения прегабалином.

## Фертильность

Нет клинических данных о влиянии прегабалина на репродуктивную функцию женщин.

После 3-месячного лечения прегабалином никакого влияния на подвижность сперматозоидов не обнаружено.

В исследовании фертильности продемонстрировано наличие негативного влияния на репродуктивную функцию самок крыс и наличие негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие самцов крыс. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

## **Способ применения и дозы**

### *Способ применения.*

Препарат Линефор принимают независимо от приема пищи.

Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения.

### *Дозы.*

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

## Нейропатический боль

Терапию прегабалином можно начать с дозы 150 мг в сутки, разделенной 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 при необходимости - до максимальной дозы 600 мг в сутки еще после 7 дней.

## Эпилепсия

Терапию прегабалином можно начать с дозы 150 мг в сутки, разделенной 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. Через одну неделю дозу можно увеличить до максимальной - 600 мг в сутки.

## Генерализованное тревожное расстройство

Доза, которую делят на 2 или 3 приема, может изменяться в пределах 150-600 мг в сутки. Периодически следует просматривать необходимости 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. Через одну неделю дозу можно увеличить до максимальной - 600 мг в сутки.

### Фибромиалгия

Рекомендуемая доза для лечения фибромиалгии составляет 300-450 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 недостаточно эффективным, можно увеличить дозу до 225 мг 2 раза в сутки (450 мг в сутки). Хотя существует исследования применения дозы 600 мг в сутки, доказательств того, что применение этой дозы будет иметь дополнительное преимущество, нет; также такая доза должна иметь худшую переносимость. Принимая во внимание дозозависимые побочные реакции, применение доз 450 мг в сутки не рекомендуется. Поскольку препарат выводится почками, следует корректировать дозу препарата пациентам с нарушениями функции почек.

### Отмена прегабалина

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

### Нарушение функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в неизменном виде, преимущественно почками. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. Раздел «Фармакокинетика»), уменьшать дозу пациентам с нарушениями функции почек следует индивидуально, как показано ниже, в соответствии с КК (CL<sub>Cr</sub>).

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).

Клиренс креатинина (CLcr) (мл/мин)	Общая доза прегабалина в сутки *		Схема дозирования
	Начальная доза (мг в сутки)	Максимальная доза (мг в сутки)	
≥60	150	600	2-3 раз в сутки
≥30 – <60	75	300	2-3 раз в сутки
≥15 – <30	25–50	150	1-2 раз в сутки
<15	25	75	1 раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократная доза +

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

+ 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

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

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения прегабалина при его применении детям (в возрасте до 18 лет) не установлены. Доступна в настоящее время информация приведена в разделе «Побочные реакции», а также в разделах «Фармакологические» и «Фармакокинетика», однако, опираясь на них, невозможно предоставить никаких рекомендаций относительно дозирования этой категории пациентов.

### **Передозировка**

После выхода препарата на рынок сообщали, что наиболее частыми отмеченными побочными реакциями в случае передозировки прегабалина были

сонливость, спутанность сознания, возбуждение и беспокойство. Также сообщалось о судорогах.

Изредка сообщали о случаях комы.

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

## **Побочные реакции**

В клинической программе по исследованию прегабалина его получили более 8900 пациентов, из них 5600 - участники двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. 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 реакции составил 12% среди пациентов, принимавших прегабалин, и 5% среди пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к отмене препарата исследования в группе прегабалина, были головокружение и сонливость.

Ниже приведены все побочные реакции, возникающие чаще, чем при применении плацебо, и больше чем у одного пациента; эти побочные реакции указаны по системам органов и 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 эффекты представлены в порядке снижения степени их проявлений.

Во время лечения невропатической боли центрального происхождения вследствие повреждения спинного мозга частота возникновения побочных реакций общем, побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливости была повышенной.

Следующие побочные реакции могут быть связаны с основным заболеванием и/или одновременным применением других лекарственных средств.

Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось после выхода препарата на рынок, обозначены курсивом в перечне ниже.

*Инфекции и инвазии*: часто - назофарингит.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность; редко - ангионевротический отек, аллергические реакции, анафилактикоидные реакции.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - нейтропения.

*Со стороны метаболизма и питания:* часто - усиление аппетита; нечасто - анорексия, гипогликемия.

*Со стороны психики:* часто - эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо нечасто - галлюцинации, панические атаки, беспокойство, возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, агрессия, изменения настроения, деперсонализация, затруднен подбор слов, патологические сновидения, усиление либидо, аноргазмия, апатия; редко - расторможенность.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение, сонливость, головная боль часто - атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезии, гипестезия, седация, нарушения равновесия, летаргия; нечасто - синкопе, ступор, миоклонус, потеря сознания, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, нарушение когнитивных функций, ухудшение умственной деятельности, нарушение речи, гипорефлексия, гиперестезия, чувство жжения, агевзия, недомогание, апатия, околоротовая парестезии; редко - судороги, паросмия, гипокинезия, дисграфия, гипалгезия, зависимость, мозжечкового синдрома, синдром зубчатого колеса, кома, делирий, энцефалопатия, экстрапирамидные симптомы, синдром Гийена-Барре, интракраниальная гипертензия, маниакальные реакции, параноидные реакции, расстройства сна.

*Со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения, диплопия, конъюнктивит нечасто - потеря периферического зрения, нарушение зрения, отек глаз, дефект поля зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астигматизм, фотопсия, сухость глаз, усиленное слезотечение, раздражение глаз, блефарит, нарушения аккомодации, кровоизлияние в глазное яблоко, светочувствительность, отек сетчатки; редко - потеря зрения, кератит, осцилопия, изменение зрительного восприятия глубины, мидриаз, страбизм, яркость зрения, анизокория, язвы роговицы, экзофтальм, паралич глазной мышцы, ирит, кератоконъюнктивит, миоз, ночная слепота, офтальмоплегия, атрофия зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, протрузия диска зрительного нерва, увеит.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* часто - вертиго; нечасто - гиперacusia.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - тахикардия, блокада первой степени, синусовая брадикардия, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия/гипертензия, приливы, ощущение холода в конечностях; редко - пролонгация интервала Q-T, синусовая тахикардия, синусовая аритмия.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - фаринголарингеальная боль нечасто - одышка, носовое кровотечение, кашель, ринит, храп, сухость в носу; редко - отек легких, ощущение сжатия в горле, ларингоспазм, апноэ, ателектаз, бронхолит, икота, фиброз легких, зевота.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, гастроэнтерит нечасто - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, чрезмерное слюноотделение, оральная гипестезия, холецистит, холелитиаз, колит, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, ректальное кровотечение; редко - асцит, панкреатит, отек языка, дисфагия, стоматит, язва пищевода, периодонтальный абсцесс.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто - повышенный уровень печеночных ферментов \*; редко - желтуха очень редко - печеночная недостаточность, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - пролежни; нечасто - сыпь, крапивница, гипергидроз, зуд, алопеция, сухость кожи, экзема, гирсутизм, язвы кожи, везикуло сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона, холодный пот, эксфолиативный дерматит, лихеноидный дерматит, меланоз, нарушения со стороны ногтей, петехиальная сыпь, пурпура, пустулярный сыпь, атрофия кожи, некроз кожи, кожные и подкожные узелки.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - мышечные спазмы, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазмы в области шеи; нечасто - отек суставов, миалгия, подергивания мышц, боль в шее, окоченение мышц, редко - рабдомиолиз.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нечасто - недержание мочи, дизурия, альбуминурия, гематурия, образования конкрементов в почках, нефрит редко - почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи, острая почечная недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит.

*Со стороны репродуктивной 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,

гинекوماстия, цервицит, баланит, эпидидимит.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто - периферические отеки, отек, нарушение походки, падения, ощущение опьянения, необычные ощущения, повышенная утомляемость; нечасто - генерализованный отек, отек лица, ощущение сжатия в груди, боль, повышение температуры тела, жажда, озноб, астения, общая слабость, недомогание, абсцесс, флегмона, фотосенсибилизация; редко - гранулема, умышленное причинение вреда, забрюшинное фиброз, шок.

*Лабораторные показатели:* часто - увеличение массы тела; нечасто - повышение уровня КФК в крови, повышение уровня глюкозы в крови, уменьшение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина крови, снижение уровня калия в крови, снижение массы тела редко - снижение уровня лейкоцитов в крови.

\* Увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения кратковременного и длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдали симптомы отмены. Сообщалось о следующие реакции: бессонница, головная боль, тошнота, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, тревожность, судороги, гипергидроз и головокружение, которые указывают на физическую зависимость. Пациента необходимо проинформировать об этом в начале терапии.

Относительно отмены прегабалина после длительного лечения, данные указывают на то, что частота возникновения и степень тяжести симптомов отмены могут быть дозозависимыми.

## *Дети*

Профиль безопасности прегабалина, установленный в процессе трех исследований, проведенных с участием педиатрических пациентов с парциальными судорожными припадками с вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов с парциальными судорожными припадками, n = 295; исследования фармакокинетики и переносимости препарата, n = 65 и открытое исследование по изучению безопасности продолжительностью 1 год, n = 54), был подобен профилю, который наблюдался в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. Наиболее распространенными побочными явлениями, которые наблюдались в 12-недельном исследовании терапии прегабалином, были сонливость, пирексия, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение массы тела и назофарингит (см. Разделы

«Фармакологические», «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке. Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте

**Упаковка**

По 14 капсул в блистере. По 4 блистера в коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Фармацевтический завод «Польфарма» С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Пельплиньска 19 83-200, Старогард Гданьски, Польша.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).