

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
РЕГУЛАЦИЯ
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Идентификационен номер: 20150271
Разрешение № 39969 / 23-10-2017
Датум на издаване: /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегагамма 75 mg твърди капсули
Pregamma 75 capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин (*pregabalin*)

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа също 8,25 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Твърди капсули, размер 4, с кафеникаво-червено капаче и бяло тяло, маркирани с „75“ върху тялото на капсулата с черно мастило. Капсулите съдържат бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатна болка

Прегагамма е показана за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

Епилепсия

Прегагамма е показана като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

Генерализирано тревожно разстройство

Прегагамма е показана за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовият интервал е от 150 до 600 mg на ден, разпределени в два или три приема.

Невропатна болка

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

Епилепсия

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. Максималната доза от 600 mg на ден може да бъде достигната след още една допълнителна седмица.



Генерализирано Тревожно Разстройство

Дозовият интервал е от 150 до 600 mg на ден, разпределени в два или три приема. Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. След една допълнителна седмица дозата може да бъде увеличена до 450 mg на ден. Максималната доза от 600 mg на ден може да бъде достигната след още една допълнителна седмица.

Прекратяване на лечението с прегабалин

В съответствие с настоящата клинична практика, ако лечението с прегабалин трябва да бъде прекратено, се препоръчва това да стане постепенно в рамките минимум на 1 седмица независимо от показанието (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пациенти с бъбречно увреждане

Прегабалин се елиминира от системната циркулация главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Тъй като клирънсът на прегабалин е право пропорционален на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2), намаляването на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да бъде индивидуализирано в съответствие с креатининовия клирънс (CL_{cr}), както е посочено в Таблица 1, като се прилага следната формула:

$$CL_{cr}(ml/min) = \left(\frac{1.23 \times [140 - \text{възраст (години)}] \times \text{тегло (kg)}}{\text{серумен креатинин } (\mu\text{mol/l})} \right) \quad (\times 0.85 \text{ за жени})$$

Прегабалин се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа (50% от лекарството за 4 часа). При пациенти на хемодиализа дневната доза прегабалин трябва да бъде адаптирана в зависимост от бъбречната функция. В допълнение към дневната доза непосредствено след всяка 4-часова хемодиализа трябва да бъде дадена допълнителна доза (вж. Таблица 1).

Таблица 1. Адаптиране на дозата на прегабалин в зависимост от бъбречната функция

Креатининов клирънс (CL _{cr}) (ml/min)	Обща дневна доза прегабалин *		Режим на дозиране
	Начална доза (mg/ден)	Максимална доза (mg/day)	
≥ 60	150	600	ДПД или ТПД
≥ 30 - < 60	75	300	ДПД или ТПД
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	Еднократно дневно или ДПД
< 15	25	75	Еднократно дневно
Допълнителна доза непосредствено след хемодиализа (mg)			
	25	100	Еднократна доза †

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

* Общата дневна доза (mg/ден) трябва да бъде разделена, както е указано в режима на дозиране, за да се получат mg/доза

† Допълнителната доза е еднократна

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не е необходима промяна на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Прегагамма при деца под 12-годишна възраст и юноши (12-17-годишна възраст) не са установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се дадат препоръки за дозировката.

Старческа популация (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да се наложи намаляване на дозата на прегабалин поради намалена бъбречна функция (вж. "Пациенти с нарушена бъбречна функция").

Начин на приложение

Прегагамма може да се приема със или без храна.

Прегагамма е само за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с диабет

В съответствие с настоящата клинична практика при някои пациенти с диабет, които наддават на тегло при лечение с прегабалин, е необходимо адаптиране на антидиабетните лекарствени продукти.

Реакции на свръхчувствителност

От постмаркетинговия опит има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на ангиоедем. Ако възникнат симптоми на ангиоедем, като подуване на лицето, около устата или на горните дихателни пътища, прегабалин трябва да се спре незабавно.

Замайване, сънливост, загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане

Лечението с прегабалин е било свързано със замайване и сънливост, които биха могли да увеличат честотата на случайно нараняване (падане) при пациенти в старческа възраст. Има и постмаркетингови съобщения за загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат с повишено внимание, докато не се запознаят с потенциалните ефекти от лекарствения продукт.

Ефекти свързани със зрението

При контролирани изпитвания, по-голяма част от пациентите, лекувани с прегабалин, са съобщили за замъглено зрение, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, което е отзвучало в повечето случаи при продължително прилагане. При клиничните проучвания, където са проведени офталмологични изследвания, честотата на намаляване на зрителната острота и промени в зрителното поле е по-голяма при пациентите, лекувани с прегабалин, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо; честотата на фундоскопските промени е по-голяма при пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

От постмаркетинговия опит също се съобщават нежелани реакции по отношение на зрението, включително загуба на зрение, замъгляване на зрението или други промени в зрителната острота, много от които са били преходни. Спирането на прегабалин може да доведе до отзвучаване или подобряване на тези зрителни симптоми.

Бъбречна недостатъчност

Съобщават се случаи на бъбречна недостатъчност, при някои случаи прекратяването на прегабалин показва обратимостта на тази нежелана лекарствена реакция.

Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

Съществуват недостатъчно данни за спирането на приема на съпътстващи антиепилептични лекарства след постигане на контрол на пристъпите с прегабалин като добавителна терапия, за да се премине на монотерапия с прегабалин.



Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане при някои пациенти след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Следните събития са били споменати: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, нервност, депресия, болка, конвулсии, хиперхидроза и замайване, показателни за физическа зависимост. Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението.

Конвулсии, включително епилептичен статус и генерализирани тонично-клонични гърчове, може да настъпят по време на лечението с прегабалин или скоро след неговото прекратяване.

Данните за прекратяване на дългосрочното лечение с прегабалин показват, че честотата и тежестта на симптомите на отнемане биха могли да бъдат дозозависими.

Застойна сърдечна недостатъчност

Налице са постмаркетингови съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при някои пациенти, получаващи прегабалин. Тези реакции се наблюдават предимно при пациенти в старческа възраст със сърдечно-съдови увреждания по време на лечение на невропатия с прегабалин. Прегабалин трябва да се използва с внимание при тези пациенти. Преустановяването на прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

При лечението на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма е била увеличена честотата на нежеланите реакции като цяло, нежеланите реакции от страна на централната нервна система и особено сънливостта. Това може да се отдаде на адитивен ефект, дължащ се на съпътстващите лекарствени продукти (напр. анти-спастични агенти), необходими за това състояние. Това трябва да се има предвид, когато прегабалин се предписва за това състояние.

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) по различни показания, са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и съществуващите данни не изключват възможността за повишен риск при прегабалин.

За това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

Има постмаркетингови съобщения за събития, свързани с намалена функция на долния гастроинтестинален тракт (напр. непроходимост на червата, паралитичен илеус, запек), когато прегабалин е приеман заедно с лекарства, които може да предизвикат констипация – например опиоидни аналгетици. Когато прегабалин и опиоиди ще се използват в комбинация, трябва да се вземат предвид мерки за предотвратяване на констипацията (особено при жени и пациенти в старческа възраст).

Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

Съобщавани са случаи на неправилна употреба, злоупотреба и зависимост. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества и пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост от прегабалин (съобщава се за развиване на толерантност, повишаване на дозата, поведение за насочено търсене на лекарството).

Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания



които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

Непоносимост към лактоза

Прегагамма съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като прегабалин се екскретира предимно в непроменен вид в урината, метаболизира се пренебрежимо малко при хора (<2 % от дозата се установява в урината под формата на метаболити), не инхибира лекарствения метаболизъм *in vitro* и не се свързва с плазмените белтъци, малко вероятно е той да предизвиква или да участва във фармакокинетични взаимодействия.

In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

Съответно, в *in vivo* проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между прегабалин и фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, ламотригин, габапентин, лоразепам, оксикодон или етанол. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че пероралните антидиабетни средства, диуретиците, инсулин, фенobarбитал, тиагабин и топирамат нямат клинично значим ефект върху клирънса на прегабалин.

Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

Едновременното приложение на прегабалин и пероралните контрацептивни средства норетистерон и/или етинил естрадиол не повлиява фармакокинетиката при стационарно състояние на нито едно от тези вещества.

Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

Прегабалин може да засили ефектите на етанол и лоразепам. В контролирани клинични проучвания многократни перорални дози прегабалин, приложени едновременно с оксикодон, лоразепам или етанол, не водят до клинично значими ефекти върху дишането. От постмаркетинговия опит има съобщения за дихателна недостатъчност и кома при пациенти, приемащи прегабалин и други лекарствени продукти, подтискащи централната нервна система (ЦНС). Прегабалин вероятно има адитивно действие върху нарушенията на познавателната и двигателната функция, причинени от оксикодон.

Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания за фармакодинамични взаимодействия при доброволци в старческа възраст. Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Тъй като възможният риск при хора е неизвестен, при жени с детероден потенциал трябва да се използва ефективна контрацепция.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегагамма не трябва да бъде използвана по време на бременност, освен в случаите на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за плода).

Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при



новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

В клинични проучвания за оценка ефекта на прегабалин върху подвижността на сперматозоидите, здрави мъже доброволци са експонирани на прегабалин при доза от 600 mg/ml дневно. След 3 месеца лечение, не е имало ефекти върху подвижността на сперматозоидите.

Проучване за фертилитет при женски плъхове показва нежелани ефекти върху репродуктивността. Проучвания за фертилитет при мъжки плъхове показва нежелани ефекти върху репродуктивността и развитието. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прегагамма може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Прегагамма може да причини замаяност и сънливост и следователно може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. На пациентите се препоръчва да не шофират, да не работят със сложни машини или да участват в други потенциално рискови дейности, докато се разбере дали този лекарствен продукт засяга тяхната способност да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничната програма на прегабалин е включвала над 8 900 пациенти, които са използвали прегабалин, над 5 600 от които са взели участие в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са били леки до умерени по сила. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции за всички контролирани проучвания е била 12% при пациенти, получаващи прегабалин, и 5% при пациенти, получаващи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на лечението, в групи, лекувани с прегабалин, са били замаяност и сънливост.

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) всички нежелани лекарствени реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо и при повече от един пациент. Във всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

Изброените нежелани реакции могат да бъдат свързани и с подлежащото заболяване и/или съпътстващи лекарствени продукти.

При лечението на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма е била увеличена честотата на нежеланите реакции като цяло, нежеланите реакции от страна на ЦНС и особено сънливостта (вж. точка 4.4).

Допълнителните реакции, съобщени от постмаркетинговия опит са маркирани в *Italic* в списъка по-долу.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	



Нечести	Неутропения
Нарушения на имунната система	
Нечести	<i>Свръхчувствителност</i>
Редки	<i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Засилване на апетита
Нечести	Анорексия, хипогликемия
Психични нарушения	
Чести	Еуфорично настроение обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо
Нечести	Халюцинация, паническа атака, безпокойство, възбуда, депресия, потиснато настроение, приповдигнато настроение, <i>агресия</i> , промени в настроението, деперсонализация, трудно намиране на думи, патологични сънища, повишено либидо, аноргазмия, апатия
Редки	Невъздържаност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност, сънливост, главоболие
Чести	Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия
Нечести	Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>
Чести	<i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
Нарушения на очите	
Чести	Замъглено зрение, диплопия
Нечести	Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астенопия, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите
Редки	<i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
Сърдечни нарушения	
Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, на корема, сухота в устата



Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, <i>гинекомастия</i>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

При някои пациенти са наблюдавани симптоми на отнемане след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Следните реакции, показателни за физическа зависимост са били споменати: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, конвулсии, нервност, депресия, болка, хиперхидроза и замайване. Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението.

Данните за прекратяване на дългосрочното лечение с прегабалин показват, че честотата и тежестта на симптомите на отнемане биха могли да бъдат дозозависими.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на прегабалин, наблюдаван при две педиатрични изпитвания (изпитване за фармакокинетика и поносимост, n=65; 1-годишно открито изпитване за проследяване на безопасността, n=54) е подобен на този, наблюдаван при изпитванията при възрастни (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит, наблюдавани при предозиране на прегабалин са включвали сънливост, състояние на объркване, възбуда и безпокойство. Получени са съобщения и за припадъци.

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

Лечението при предозиране на прегабалин трябва да включва общи поддържащи мерки и евентуално хемодиализа при нужда (вж. точка 4.2 Таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства,
АТС код: N03AX16

Активното вещество прегабалин е аналог на гама-аминомаслената киселина [(S)-3-(аминометил)-5-метилхексаноева киселина].

Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ($\alpha 2-\delta$ белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Невропатна болка

Ефективността е доказана в изпитвания при диабетна невропатия, постхерпетична невралгия и гръбначномозъчна травма. Ефективността не е проучена при други модели на невропатна болка.

Прегабалин е проучен в 10 контролирани клинични изпитвания с продължителност до 13 седмици с двукратен дневен прием (ДПД) и до 8 седмици с трикратен дневен прием (ТПД). Като цяло, безопасността и ефективността при схемите на прилагане с ДПД и ТПД са били сходни.

В клиничните проучвания с продължителност до 12 седмици както за периферна, така и за централна невропатна болка, отслабване на болката е било наблюдавано до края на първата седмица и се е запазило през целия период на лечение.

В контролирани клинични проучвания при периферна невропатна болка 35% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 18% от пациентите на плацебо са имали подобрене с 50% на точковия резултат за оценка на болката. Сред пациентите без прояви на сънливост такова подобрене е било наблюдавано при 33% от лекуваните с прегабалин и при 18% от пациентите на плацебо. При пациенти с прояви на сънливост терапевтичният отговор е бил 48% в групата с прегабалин и 16% в плацебо-групата.

В контролирано клинично проучване при централна невропатна болка 22% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 7% от пациентите на плацебо са имали подобрене с 50% на точковия резултат за оценка на болката.



Епилепсия

Допълнителна терапия

Прегабалин е проучен в 3 контролирани клинични изпитвания с продължителност 12 седмици при ДПД или ТПД прием. Като цяло, безопасността и ефективността при схемите на прилагане с ДПД и ТПД са били сходни.

Намаление на честотата на пристъпите е било наблюдавано до края на първата седмица.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за епилепсия при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст и при юноши не са установени. Нежеланите събития, наблюдавани при изпитването за фармакокинетика и поносимост, което е включвало пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст (n=65), са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Резултатите от 1-годишното открито изпитване за безопасност при 54 педиатрични пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст с епилепсия показват, че нежеланите събития на фебрилитет и инфекции на горните дихателни пътища се наблюдават по-често, отколкото в изпитванията при възрастни (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

Прегабалин е проучен при едно контролирано клинично проучване с продължителност 56 седмици, с приложение ДПД.

Прегабалин не е показал по-малка ефективност спрямо ламотригин по отношение на крайната точка - 6 месеца без пристъпи. Прегабалин и ламотригин са сравними по отношение на безопасност и добра поносимост.

Генерализирано Тревожно Разстройство

Прегабалин е проучен в 6 контролирани клинични изпитвания с продължителност 4-6 седмици, едно проучване при пациенти в старческа възраст с продължителност 8 седмици и едно дългосрочно проучване за превенция на рецидив с двойно-сляпа фаза на превенция на рецидива с продължителност от 6 месеца.

Облекчение на симптомите на ГТР, измерено чрез Скалата на Хамилтон за оценка на тревожността (НАМ-А), е било наблюдавано до края на първата седмица.

В контролирани клинични изпитвания (4-8 седмици продължителност) 52% от пациентите, лекувани с прегабалин и 38% от пациентите на плацебо са имали поне 50% подобрене в общия резултат по НАМ-А от изходното ниво до крайната точка.

При контролирани проучвания, по-голяма част от пациентите, лекувани с прегабалин, са съобщили за замъглено зрение, в сравнение пациентите, лекувани с плацебо, което е отзвучало в повечето случаи при продължително прилагане. Проведени са офталмологични изследвания (включително изследване на зрителна острота, стандартно изследване на зрителното поле и разширен фундоскопски преглед) при повече от 3 600 пациенти в рамките на контролирани клинични проучвания. При тези пациенти зрителната острота е намалена при 6,5% от пациентите, лекувани с прегабалин и при 4,8% от пациентите, лекувани с плацебо. Промени в зрителното поле са установени при 12,4% от лекуваните с прегабалин и 11,7% от лекуваните с плацебо пациенти. Фундоскопски промени са наблюдавани при 1,7% от лекуваните с прегабалин и 2,1% от лекуваните с плацебо пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стационарните фармакокинетични показатели на прегабалин са сходни при здрави доброволци, пациенти с епилепсия, получаващи антиепилептични лекарства, и пациенти с хронична болка.

Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е $\geq 90\%$ и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа.



Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на C_{max} с около 25-30% и забавяне на t_{max} до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

Разпределение

Предклинични проучвания показват, че прегабалин преминава през кръвно-мозъчната бариера на мишки, плъхове и маймуни. Доказано е, че прегабалин преминава през плацентата при плъхове и се открива в млякото на кърмещи плъхове. При хора привидният обем на разпределение на прегабалин след перорално приложение е приблизително 0,56 l/kg. Прегабалин не се свързва с плазмените белтъци.

Биотрансформация

Метаболизмът на прегабалин при хора е пренебрежимо малък. След прием на доза радиоактивно белязан прегабалин приблизително 98% от радиоактивното вещество, установено в урината, е било непроменен прегабалин. N-метиленият дериват на прегабалин, основният метаболит на прегабалин, открит в урината, съставлява 0,9% от дозата. В предклинични проучвания не са установени данни за рацемизация на S-енантиомера на прегабалин до неговия R-енантиомер.

Елиминиране

Прегабалин се елиминира от системното кръвообращение главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Средният елиминационен полуживот на прегабалин е 6,3 часа. Плазменият и бъбречният клирънс на прегабалин са право пропорционални на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2 Бъбречно увреждане).

При пациенти с намалена бъбречна функция или на хемодиализа е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 4.2, Таблица 1).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните показатели на прегабалин са линейни в рамките на препоръчителния дневен дозов интервал. Вариабилността на фармакокинетиката на прегабалин между индивидите е малка (< 20%). Фармакокинетиката при многократно прилагане може да бъде предвидена от данните при еднократна доза. Следователно, не е необходимо рутинно мониториране на плазмените концентрации на прегабалин.

Пол

Клиничните проучвания показват, че полът не оказва клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на прегабалин.

Бъбречно увреждане

Клирънсът на прегабалин е право пропорционален на креатининовия клирънс. Освен това прегабалин се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа (след 4-часово хемодиализно лечение плазмените концентрации на прегабалин се понижават с приблизително 50%). Тъй като бъбречното елиминиране е главният път на елиминиране, при пациенти с нарушена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозата, а след хемодиализа е необходим допълнителен прием (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като прегабалин не претърпява значим метаболизъм и се екскретира предимно в непроменен вид в урината, нарушената чернодробна функция не би трябвало да променя значимо плазмените концентрации на прегабалин.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за



достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

Параметрите C_{max} и AUC за прегабалин нарастват линейно с повишаване на дозата в рамките на всяка една от възрастовите групи. AUC е с 30% по-малка при педиатричните пациенти с телесно тегло под 30 kg поради по-високия, коригиран за телесно тегло клирънс от 43% при тези пациенти в сравнение с пациентите, които имат телесно тегло ≥ 30 kg.

Терминалният полуживот на прегабалин достига средно около 3 до 4 часа при педиатрични пациенти до 6-годишна възраст и 4 до 6 часа при пациентите на и над 7-годишна възраст.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че креатининовият клирънс е значима ковариата на клирънса на прегабалин след перорално приложение, телесното тегло е значима ковариата на привидния обем на разпределение на прегабалин след перорално приложение и тези зависимости са сходни при педиатрични и възрастни пациенти.

Фармакокинетиката на прегабалин при пациенти под 3-месечна възраст не е проучена (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Съществува тенденция за намаляване на клирънса на прегабалин с нарастване на възрастта. Това намаление на пероралния клирънс на прегабалин съответства на понижението на клирънса на креатинина, свързано с напредване на възрастта. При пациенти с възрастово обусловено нарушение на бъбречната функция може да се наложи намаляване на дозата на прегабалин (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Кърмачки

Направена е оценка на фармакокинетиката на 150 mg прегабалин, прилаган през 12 часа (дневна доза 300 mg) при 10 жени в период на лактация най-малко 12 седмици след раждането. Влиянието на лактацията върху фармакокинетиката на прегабалин е било малко или изобщо е липсвало. Прегабалин се екскретира в кърмата в средни стационарни концентрации, приблизително равни на 76% от концентрациите в майчината плазма. Изчислената доза за кърмачето, поета с кърма (приемайки, че средната дневна консумация на кърма е 150 ml/kg/ден) от жени, приемащи 300 mg/ден или максималната дневна доза от 600 mg/ден би била съответно 0,31 или 0,62 mg/kg/ден. Изчислените дози са приблизително 7% от общата дневна доза на майката, изразена в mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В конвенционални фармакологични проучвания за безопасност при животни прегабалин е показал добра поносимост в дози, съответстващи на клинично прилаганите. В проучвания за токсичност с многократно прилагане, проведени при плъхове и маймуни, са били наблюдавани ефекти върху ЦНС, включително хипоактивност, хиперактивност и атаксия. След продължителна експозиция на прегабалин, съответстваща на експозиция ≥ 5 пъти по-голяма от средната експозиция при хора при максималната препоръчвана клинична доза, се наблюдава повишена честота на атрофия на ретината, обичайно наблюдавана при плъхове албиноси в старческа възраст.

Прегабалин не е тератогенен при мишки, плъхове или зайци. Фетална токсичност при плъхове и зайци е настъпила само при експозиции, надхвърлящи значително тази при хора. В пренатални/постнатални проучвания за токсичност прегабалин е довел до поява на токсични ефекти върху развитието на поколението при плъхове след експозиции > 2 пъти по-големи от максималната препоръчвана експозиция при хора.

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция или са били свързани със спонтанни



дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи на плъха. Поради това се счита, че ефектите имат малка или нямат клинична значимост.

Прегабалин не е генотоксичен въз основа на резултати от серия от *in vitro* и *in vivo* проучвания.

При плъхове и мишки са били проведени двугодишни проучвания с прегабалин за карциногенност. При плъхове не са наблюдавани тумори след експозиции до 24 пъти по-големи от средната експозиция при хора при максималната препоръчвана клинична доза от 600 mg/ден. При мишки не е била наблюдавана повишена честота на туморите при експозиции, подобни на средната експозиция при хора, но при по-високи експозиции е била наблюдавана повишена честота на хемангиосарком. Негенотоксичният механизъм на индуцираното от прегабалин образуване на тумори при мишки включва промени в тромбоцитите и пролиферация на ендотелни клетки. Такива тромбоцитни промени не са били установени при плъхове или при хора въз основа на краткосрочни и ограничени дългосрочни клинични данни. Липсват доказателства, предполагащи риск при хора.

При млади плъхове видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при зрели плъхове. Младите плъхове, обаче, са по-чувствителни. При терапевтични експозиции са били установени клинични прояви от ЦНС като хиперактивност и скърцане със зъби и известни промени в растежа (преходно потискане на наддаването на тегло). Ефекти върху цикъла на разгонване са били наблюдавани при експозиция, надхвърляща 5 пъти тази при хора. Редуциран отговор към внезапен звуков стимул е наблюдаван при млади плъхове 1-2 седмици след експозиция при > 2 пъти по-голяма от терапевтичната експозиция при хора. Девет седмици след експозиция този ефект не се наблюдава.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Талк (E553b)

Състав на капсулата:

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, черен (E172)

Печатно мастило:

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



PVC/алуминиеви блистери, съдържащи 10,14, 20, 21, 28, 30, 56, 60,70, 84, 90, 100 или 84 (съставни опаковки: 2 x 42), 112 (съставни опаковки: 2 x 56), 120 (съставни опаковки: 2 x 60), 200 (съставни опаковки: 2 x 100) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Straße 7,
71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150241

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 Юли 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2016

