

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Ком.Рег. № 20170128/59/60
Разрешение № В61/ММ/МБ.60239-41
14-09-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Линефор 50 mg твърди капсули
Линефор 75 mg твърди капсули
Линефор 150 mg твърди капсули

Linefor 50 mg capsules, hard
Linefor 75 mg capsules, hard
Linefor 150 mg capsules, hard

прегабалин/pregabalin

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Линефор 50 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 50 mg прегабалин.
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка твърда капсула съдържа 18 mg лактоза монохидрат.

Линефор 75 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин.
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка твърда капсула съдържа 27 mg лактоза монохидрат.

Линефор 150 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин.
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка твърда капсула съдържа 54 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Линефор 50 mg: Бели, твърди желатинови капсули, с отпечатано „50“ върху тялото, съдържащи бял или почти бял прах или леко уплътнени агломерати. Размерът на капсулата е № 3.

Линефор 75 mg: Твърди желатинови капсули, с бяло тяло с отпечатано „75“ и червено-кафява капачка, съдържащи бял или почти бял прах или леко уплътнени агломерати. Размерът на капсулата е № 3.

Линефор 150 mg: Бели, твърди желатинови капсули, с отпечатано „150“ върху тялото, съдържащи бял или почти бял прах или леко уплътнени агломерати. Размерът на капсулата е № 1.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатна болка

Линефор е показан за лечение на периферна и централна невропатична болка при възрастни.



Епилепсия

Линефор е показан като допълнителна терапия при възрастни с парциални припадъци със или без вторична генерализация.

Генерализирано тревожно разстройство

Линефор е показан за лечението на генерализирано тревожно разстройство (GAD) 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 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 на ден 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 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, разделени на два или три приема.

Необходимостта от лечение трябва да се преоценява редовно.

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. След още една допълнителна седмица, дозата може да се увеличи 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, препоръчва се това да стане постепенно в продължение на минимум на 1 седмица, независимо от показанието (вж. точки 4.4 и 4.8).

Бъбречно увреждане

Прегабалин се елиминира от системното кръвообращение главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Тъй като клирънсът на прегабалин е правопрпорционален на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2), намаляването на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се индивидуализира в съответствие с креатининовия клирънс (CrCl), както е посочено в Таблица 1, като се използва следната формула:

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

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



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

Креатининов клирънс (CrCl) (ml/min)	Обща дневна доза прегабалин *		Режим на дозиране
	Начална доза (mg/ден)	Максимална доза (mg/ден)	
≥ 60	150	600	ВІD или ТІD
≥30 - <60	75	300	ВІD или ТІD
≥15 - <30	25-50	150	Веднъж дневно или ВІD
< 15	25	75	Веднъж дневно
Допълнителна доза след хемодиализа (mg)			Еднократна доза ⁺
	25	100	

TID = Три приема дневно

VID = Два приема дневно

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

⁺ Допълнителната доза е еднократна

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на прегабалин при деца под 12-годишна възраст и при юноши (12-17 годишна възраст) не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст може да се наложи намаляване на дозата на прегабалин поради намалената бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Линефор може да се приема със или без храна.

Линефор 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, може да е необходимо адаптиране на хипогликемични лекарствени продукти.

Реакции на свръхчувствителност

От постмаркетинговия опит има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на ангиоедем. Лечението с прегабалин трябва да се прекрати незабавно, ако се появят симптоми на ангиоедем, като оток на лицето, около устата или на горните дихателни пътища.

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

Лечението с прегабалин е свързано със замаяност и сънливост, които биха могли да повлияят на концентрацията на вниманието. Има също и честотата на случайно нараняване (падане) при популацията в старческа възраст.



постмаркетингови съобщения за загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат с повишено внимание, докато не опознаят възможните ефекти на лекарствения продукт.

Ефекти, свързани със зрението

В контролирани изпитвания по-голяма част от пациентите, лекувани с прегабалин, съобщават за замъглено виждане в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, което в повечето случаи е отзвучало в хода на лечението. В клиничните проучвания, при които са проведени офталмологични изследвания, честотата на намаляване на зрителната острота и промените в зрителното поле е по-висока при пациенти, лекувани с прегабалин, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо; честотата на фундоскопските промени е по-голяма при пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

От постмаркетинговия опит също се съобщава за нежелани лекарствени реакции по отношение на зрението, включително загуба на зрение, замъглено зрение или други промени на зрителната острота, много от които са преходни.

Прекратяването на лечението с прегабалин може да доведе до отзвучаване или подобряване на тези зрителни симптоми.

Бъбречна недостатъчност

Съобщават се случаи на бъбречна недостатъчност като при някои от тях прекратяването на лечението с прегабалин показва обратимост на тази нежелана лекарствена реакция.

Прекратяване на лечението със съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти

Няма достатъчно данни за прекратяването на приема на съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти след постигане на контрол на припадъците с прегабалин като допълнително лечение, за преминаване на монотерапия с прегабалин.

Симптоми на отнемане

При някои пациенти са наблюдавани симптоми на отнемане след спиране на краткосрочното и дългосрочното лечение с прегабалин. Следните събития са били споменати: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, нервност, депресия, болка, конвулсии, хиперхидроза и замаяност, показателни за физическа зависимост. Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението.

Конвулсии, включително *status epilepticus* и *grand mal* гърчове, могат да се появят по време на употребата на прегабалин или скоро след прекратяване на лечението с прегабалин.

Данните показват, че във връзка с прекратяването на продължителното лечение с прегабалин честотата и тежестта на симптомите на отнемане могат да бъдат дозозависими.

Застойна сърдечна недостатъчност

Има постмаркетингови съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при някои пациенти, приемащи прегабалин. Тези реакции се наблюдават предимно при пациенти в старческа възраст със сърдечносъдови увреждания по време на лечение с прегабалин за невропатия. Прегабалин трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. Спирането на лечението с прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

Лечение на невропатна болка от централен произход, вследствие на гръбначномозъчна травма

При лечението на невропатна болка от централен произход, вследствие на гръбначномозъчна травма, се увеличава общата честота на нежеланите реакции, на тези от страна на централната нервна система и особено на сънливостта. Това може да се обясни с адитивен ефект, дължащ се на съпътстващите лекарствени продукти (напр. антиспастични средства), необходими при това състояние. Това трябва да се има предвид при предписване на прегабалин за това състояние.

Потискане на дишането



Получени са съобщения за тежко потискане на дишането във връзка с употребата на прегабалин. Пациентите с компрометирана дихателна функция, дихателно или неврологично заболяване, бъбречно увреждане, съпътстваща употреба на средства, потискащи ЦНС, и хора в старческа възраст може да са изложени на по-висок риск от получаване на тази тежка нежелана реакция. Може да са необходими корекции на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Суицидна наклонност и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични средства за различни показания, се съобщава за суицидни наклонности и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва слабо повишен риск от суицидна наклонност и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при употреба на прегабалин.

Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидни наклонности и поведение, като трябва да се има предвид подходящо лечение. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци на суицидни наклонности и поведение.

Намалена функция на долните отдели на гастроинтестиналния тракт

Има постмаркетингови съобщения за събития, свързани с намалена функция на долните отдели на гастроинтестиналния тракт (например чревна обструкция, паралитичен илеус, запек), когато прегабалин се прилага едновременно с лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикват запек, като опиоидни аналгетици. Когато прегабалин и опиоиди ще се използват в комбинация, могат да се обсъдят мерки за предотвратяване на запек (особено при жени и пациенти в старческа възраст).

Съпътстваща употреба с опиоиди

Препоръчва се повишено внимание при предписване на прегабалин съпътстващо с опиоиди поради риск от потискане на ЦНС (вж. точка 4.5). В проучване „случай-контрол“ при лица, приемащи опиоиди, при пациентите със съпътстващ прием на прегабалин и опиоиди се наблюдава повишен риск от смърт, свързана с употребата на опиоиди, в сравнение със самостоятелната употреба на опиоиди (коригирано съотношение на шансовете [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19-2,36]). Този повишен риск се наблюдава при ниски дози прегабалин (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04-2,22]) и е налице тенденция за по-висок риск при по-високи дози прегабалин (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24-5,06]).

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, като пациентът трябва да бъде наблюдаван за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост към прегабалин (има съобщения за развитие на толерантност, повишаване на дозата, поведение на насочено търсене на лекарството).

Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, най-вече при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят появата на енцефалопатия.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Употребата на Линефор през първия триместър на бременността може да предизвика големи вродени аномалии на плода. Прегабалин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката несъмнено превишава потенциалния риск за фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.6).

Тежки кожни реакции

Във връзка с лечението с прегабалин рядко се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза



(ТЕН), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. Когато се предписва прегабалин пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи за тези реакции, приемът на прегабалин трябва незабавно да се спре и да се обмисли друго лечение (според необходимостта).

Непоносимост към лактоза

Линефор съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като прегабалин се отделя предимно в непроменен вид с урината, метаболизира се незначително 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 протеини, е малко вероятно да предизвика или да участва във фармакокинетични взаимодействия.

In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

В *in vivo* проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия съответно 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 контрацептиви, норетистерон и/или етинилестрадиол

Едновременното приложение на прегабалин с пероралните контрацептивни средства норетистерон и/или етинилестрадиол не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние на нито едно от тези вещества.

Лекарствени продукти, които оказват влияние върху централната нервна система

Прегабалин може да засили ефектите на етанол и лоразепам.

От постмаркетинговия опит има съобщения за дихателна недостатъчност, кома и смъртни случаи при пациенти, приемащи прегабалин и опиоиди и/или други лекарствени продукти, потискащи централната нервна система (ЦНС). Вероятно прегабалин има адитивно действие върху нарушенията на когнитивната 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 детороден потенциал/контрацепция

Жените с детороден потенциал трябва да се използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Бременност

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Установено е, че прегабалин преминава през плацентата при плъхове (вж. точка 5.2). Възможно е прегабалин да премине през плацентата при хора.

Големи вродени малформации



Данните от скандинавско обсервационно проучване при повече от 2 700 бременности с експозиция на прегабалин през първия триместър показват по-висока честота на големи вродени малформации (ГВМ) в педиатричната популация (живо- или мъртвородени) с експозиция на прегабалин в сравнение с популацията без експозиция (5,9% спрямо 4,1%).

Рискът от ГВМ в педиатричната популация с експозиция на прегабалин през първия триместър е малко по-висок в сравнение с популацията без експозиция (коригирано съотношение на честота и 95% доверителен интервал: 1,14 (0,96 – 1,35)), както и в сравнение с популацията с експозиция на ламотрижин (1,29 (1,01 – 1,65)) или на дулоксетин (1,39 (1,07 – 1,82)).

Анализите по отношение на конкретни малформации показват по-висок риск от малформации на нервната система, окото, образуване на орофациални цепнатини, малформации на пикочните пътища и гениталиите, но броят е малък и изчисленията са неточни.

Линефор не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост (ако ползата за майката значително надхвърля потенциалния риск за плода).

Кърмене

Прегабалин са екскретира в кърмата при хора (вж. точка 5.2). Влиянието на прегабалин върху новородените/кърмачетата не е известно. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре 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 клинично изпитване за оценка на ефекта на прегабалин върху подвижността на сперматозоидите здрави мъже са били изложени на прегабалин при доза от 600 mg/ден. След 3 месеца на лечение не са наблюдавани ефекти върху подвижността на сперматозоидите.

Проучване на фертилитета при женски плъхове показва вредни ефекти върху репродуктивността. Проучвания на фертилитета при мъжки плъхове са показали вредни ефекти върху репродукцията и развитието. Клиничната значимост на тези данни не е известна (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Линефор може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Линефор може да причини замаяност и сънливост и следователно може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

На пациентите се препоръчва да не шофират, да не работят със сложни машини или да не участват в други, потенциално рискови дейности, докато не стане известно дали този лекарствен продукт засяга тяхната способност да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничната програма на прегабалин включва над 8 900 пациенти, лекувани с прегабалин, от които над 5 600 са били в двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания. Най-честите съобщавани нежелани реакции са били замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са леки до умерено изразени. При всички контролирани проучвания честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е била 12% при пациенти, получаващи прегабалин, и 5% при пациентите, приемащи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на лечението в групите, лекувани с прегабалин, са били замаяност и сънливост.

В Таблица 2 по-долу са изброени по клас и честота всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани с честота, по-голяма от плацебо и при повече от един пациент. Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($\geq 1/100000$ до $< 1/10000$).



1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността им.

Изброените нежелани реакции биха могли да бъдат свързвани и с подлежащото заболяване и/или със съпътстващи лекарствени продукти.

При лечението на невропатна болка от централен произход вследствие на гръбначномозъчна травма общата честота на нежеланите реакции, тази на нежеланите реакции от страна на ЦНС и особено на сънливостта се е увеличила (вж. точка 4.4).

Допълнителни реакции, съобщавани от постмаркетинговия опит, са включени с курсив в списъка по-долу.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции на прегабалин

Системно-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Назофарингит
Нарушения на кръвната и лимфната система	
Нечести	Неутропения
Нарушения на имунната система	
Нечести	<i>Свърхчувствителност</i>
Редки	<i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Увеличен апетит
Нечести	Анорексия, хипогликемия
Психични нарушения	
Чести	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнителност, дезориентация, безсъние, намалено либидо
Нечести	Халюцинации, пристъп на паника, безпокойство, възбуда, депресия, потиснато настроение, приповдигнато настроение, <i>агресия</i> , промени в настроението, деперсонализация, трудно намирането на думи, необичайни сънища, увеличено либидо, аноргазмия, апатия
Редки	Невъздържаност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Замаяност, сънливост, главоболие
Чести	Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушение на вниманието, парестезия, хипоестезия, седация, нарушено равновесие, летаргия
Нечести	Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , психомоторна хиперактивност, дискинезия, ортостатична замаяност, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , нарушение на говора, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агеузия, <i>общо неразположение</i>
Редки	<i>Гърчове, паросмия, хипокинезия, дисграфия, паркинсонизъм</i>
Нарушения на очите	
Чести	Замъглено зрение, диплопия
Нечести	Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, подуване на очите, дефект в зрителното поле, <i>намалена зрителна острота</i>



	болка в очите, астиопия, фотопсия, сухота в очите, повишено сълъзене, очно дразнене
Редки	Загуба на зрение, кератит, осцилопсия, променено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	Вертиго
Нечести	Хиперакузис
Сърдечни нарушения	
Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок първа степен, синусова брадикардия, застойна сърдечна недостатъчност
Редки	Удължаване на QT-интервала, синусова тахикардия, синусова аритмия
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване на лицето, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	Белодробен оток, стягане в гърлото
С неизвестна честота	Потискане на дишането
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане, гадене, запек, диария, метеоризъм, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроэзофагеален рефлукс, хиперсаливация, хипоестезия в устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, подуване на езика, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими*
Редки	Жълтеница
Много редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, сърбеж
Редки	Синдром на Стивънс-Джонсън, студена пот, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайниците, 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, ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секречия от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферен оток, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, умора
Нечести	Генерализиран оток, оток на лицето, стягане в гърдите, болки, треска, жажда, студени тръпки, астения



Изследвания	
Чести	Увеличено тегло
Нечести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишена кръвна захар, намален брой тромбоцити, повишен серумен креатинин, намалено ниво на калий в кръвта, намаляване на теглото
Редки	Намален брой на левкоцитите

*Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) и повишена аспартат аминотрансфераза (AST)

При някои пациенти са наблюдавани симптоми на отнемане след спиране на краткосрочното и дългосрочното лечение с прегабалин. Наблюдавани са следните реакции, показателни за физическа зависимост: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, конвулсии, нервност, депресия, болка, хиперхидроза и замаяност. Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението.

Данните показват, че във връзка с прекратяването на продължителното лечение с прегабалин, честотата и тежестта на симптомите на отнемане могат да бъдат дозозависими.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на прегабалин, наблюдаван при пет педиатрични проучвания при пациенти с парциални пристъпи със или без вторична генерализация (12-седмично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 4 до 16 години, n=295; 14-дневно изпитване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, n=175; фармакокинетично проучване и проучване на поносимостта, n=65; две 1-годишни отворени изпитвания за проследяване на безопасност n=54 и n=431), е сходен с този, наблюдаван при проучванията при възрастни с епилепсия. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 12-седмичното изпитване с лечение с прегабалин, са сънливост, пирексия, инфекция на горните дихателни пътища, повишен апетит, повишаване на теглото и назофарингит. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 14-дневното изпитване на лечение с прегабалин, са сънливост, инфекция на горните дихателни пътища и пирексия (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

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Рядко се съобщава за случаи на кома.

Лечението при предозиране на прегабалин трябва да включва общи поддържащи мерки и може да включва хемодиализа при необходимост (вж. Точка 4.2 - Таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX16

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

Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица (α_2 - δ протеин) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Невропатна болка

Ефикасността е доказана в изпитвания при диабетна невропатия, постхерпетична невралгия и увреждане на гръбначния стълб. Ефикасността не е проучвана при други модели на невропатна болка.

Прегабалин е проучен в 10 контролирани клинични изпитвания с продължителност до 13 седмици с двукратен дневен прием (BID) и до 8 седмици с трикратен дневен прием (TID). Като цяло, профилите на ефикасност и безопасност при схемите на прилагане с BID и TID, са сходни.

В клинични изпитвания с продължителност до 12 седмици както за периферна невропатна болка, така и за такава с централен произход, отслабване на болката е наблюдавано до края на първата седмица и се е запазило през целия период на лечение.

В контролирани клинични изпитвания при периферна невропатна болка 35% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 18% от пациентите на плацебо са имали 50% подобрение в скората на оценка на болката. Сред пациентите без проява на сънливост такова подобрение е наблюдавано при 33% от лекуваните с прегабалин и при 18% от пациентите на плацебо. При пациенти с прояви на сънливост, терапевтичният отговор е 48% в групата на прегабалин и 16% в плацебо-групата.

В контролирано клинично изпитване при невропатна болка от централен произход 22% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 7% от пациентите на плацебо са имали 50% подобрение в скората на оценка на болката.

Епилепсия

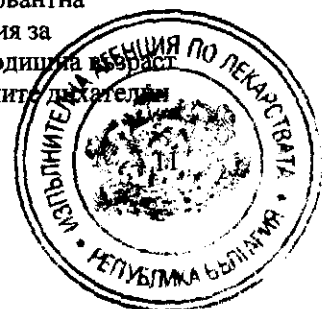
Адювантна терапия

Прегабалин е проучен в 3 контролирани клинични изпитвания с продължителност 12 седмици както при прием два пъти дневно (BID), така и при прием три пъти дневно (TID). Като цяло, профилите на безопасност и ефикасност при схемите на прилагане с BID и TID са сходни.

Намаляване на честотата на припадъците е наблюдавано до края на първата седмица.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на прегабалин като адювантна терапия за епилепсия при деца под 12-годишна възраст и юноши не са установени. Нежеланите реакции, наблюдавани при фармакокинетично проучване и проучване на поносимостта с участието на пациенти от 3 месеца до 16-годишна възраст (n=65) с парциални пристъпи, са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Резултатите от 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при 295 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 16 години и 14-дневно плацебо контролирано изпитване при 175 педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, проведени с цел оценка на ефикасността и безопасността на прегабалин като адювантна терапия за лечение на парциални пристъпи, и две 1-годишни отворени проучвания за безопасност при съответно 54 и 431 педиатрични пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст с епилепсия показват, че нежеланите реакции на фебрилитет и инфекции на горните дихателни



пътища се наблюдават по-често, отколкото в проучванията при възрастни (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

В 12-седмично плацебо-контролирано проучване педиатричните пациенти (на възраст от 4 до 16 години) са разпределени да получават прегабалин 2,5 mg/kg/ден (максимално 150 mg/ден), прегабалин 10 mg/kg/ден (максимално 600 mg/ден) или плацебо. Процентът на участниците с поне 50% намаление на парциалните пристъпи, в сравнение с изходно ниво, е 40,6% от участниците, лекувани с прегабалин 10 mg/kg/ден ($p=0,0068$ в сравнение с плацебо), 29,1% от участниците, лекувани с прегабалин 2,5 mg/kg/ден ($p=0,2600$ в сравнение с плацебо) и 22,6% от участниците, получаващи плацебо.

В 14-дневно плацебо-контролирано изпитване педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години) са разпределени да получават прегабалин 7 mg/kg/ден, прегабалин 14 mg/kg/ден или плацебо. Медианата на честота на пристъпите за 24 часа на изходното ниво и при последното посещение е съответно 4,7 и 3,8 за прегабалин 7 mg/kg/ден, 5,4 и 1,4 за прегабалин 14 mg/kg/ден и 2,9 и 2,3 за плацебо. Прегабалин 14 mg/kg/ден значително намалява log-трансформираната честота на парциални пристъпи спрямо плацебо ($p=0,0223$); при прегабалин 7 mg/kg/ден не се наблюдава подобрене спрямо плацебо.

В 12-седмично плацебо-контролирано проучване при участници с първични генерализирани тонично-клонични [Primary Generalized Tonic-Clonic, PGTC] гърчове 219 участници (на възраст от 5 до 65 години, от които 66 на възраст от 5 до 16 години) са разпределени да получават прегабалин 5 mg/kg/ден (максимално 300 mg/ден), 10 mg/kg/ден (максимално 600 mg/ден) или плацебо като допълващо лечение. Процентът на участниците с поне 50% намаление на честотата на PGTC гърчове е съответно 41,3%, 38,9% и 41,7% за прегабалин 5 mg/kg/ден, прегабалин 10 mg/kg/ден и плацебо.

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

Прегабалин е проучен в едно контролирано клинично изпитване с продължителност 56 седмици при прием два пъти дневно (BID). 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 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 двойносляпа фаза на превенция на рецидива с продължителност от 6 месеца.

Облекчение на симптомите на GAD, измерено чрез скалата на Hamilton за оценка на тревожността (HAM-A) е наблюдавано до края на първата седмица.

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

В 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.

Проведени са офталмологични изследвания (включително изследване на зрителна острота, стандартно изследване на зрителното поле и разширен преглед на очните дъна) при повече от 3 600 пациенти в рамките на контролирани клинични изпитвания. 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 пациентите, лекувани с прегабалин, и при 11,7% от лекуваните с плацебо пациенти. Промени в очните дъна са наблюдавани при 1,7% от пациентите, лекувани с прегабалин, и при 2,1% от лекуваните с плацебо пациенти.



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните показатели на прегабалин в стационарно състояние са сходни при здрави доброволци, при пациенти с епилепсия, получаващи антиепилептични лекарства, и при пациенти с хронична болка.

Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно, като максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час както след еднократна, така и след многократни дози. Оралната бионаличност на прегабалин се изчислява на $\geq 90\%$ и не зависи от дозата. След многократно приложение равновесно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на абсорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до намаляване на C_{max} с около 25-30% и забавяне на t_{max} до приблизително 2,5 часа. Въпреки това приемът на прегабалин с храна няма клинично значим ефект върху степента на абсорбция на прегабалин.

Разпределение

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

Биотрансформация

Прегабалин претърпява незначителен метаболизъм при хора. След прием на доза радиоактивно белязан прегабалин, приблизително 98% от радиоактивността, установена в урината, е непроменен прегабалин. N-метиленият дериват на прегабалин, основният метаболит на прегабалин, откриван в урината, представлява 0,9% от дозата. В предклинични проучвания не са установени данни за рацемизация между S-енантиомер и R-енантиомер на прегабалин.

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 при такива 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. Интериндивидуалната вариабилност на фармакокинетични показатели на прегабалин е ниска (<20%). Фармакокинетиката при многократно приложение може да бъде предвидена от данните при прием на еднократна доза. Следователно не е необходимо рутинно проследяване на плазмените концентрации на прегабалин.

Пол

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

Бъбречно увреждане

Клирънсът на прегабалин е пряко 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 основният път за елиминиране, при пациенти



бъбречно увреждане е необходимо намаляване на дозата, а след хемодиализа – допълнителен прием (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Чернодробно увреждане

Няма проведени специфични фармакокинетични проучвания при пациенти с увредена 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

Фармакокинетичните показатели на прегабалин са оценени при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: от 1 до 23 месеца, от 2 до 6 години, от 7 до 11 години и от 12 до 16 години) при дози от 2,5, 5, 10 и 15 mg/kg/ден при фармакокинетично проучване и проучване за поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е подобно в цялата възрастова група и настъпва 0,5 до 2 часа след приложение 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-ниска при педиатричните пациенти с телесно тегло под 30 kg поради по-високия, адаптиран към телесното тегло, клирънс от 43% при тези пациенти в сравнение с пациентите с телесно тегло ≥ 30 kg.

Терминалният полуживот на прегабалин е средно около 3 до 4 часа при педиатрични пациенти до 6-годишна възраст и 4 до 6 часа при тези на 7 години и повече.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че креатининовият клирънс е значим ковариат на клирънса на прегабалин след перорално приложение, телесното тегло е значим ковариат на явния обем на разпределение на прегабалин след перорално приложение, като тези зависимости са подобни 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).

Старческа възраст

Има тенденция за намаляване на клирънса на прегабалин с напредване на възрастта. Това намаление на пероралния клирънс на прегабалин е в съответствие с понижението на креатининовия клирънс, свързано с напредване на възрастта. При пациенти с възрастово обусловена нарушена бъбречна функция може да се наложи намаляване на дозата прегабалин (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Кърмещи майки

Оценена е фармакокинетиката на 150 mg прегабалин, прилаган всеки 12 часа (300 mg дневно), при 10 кърмещи жени най-малко 12 седмици след раждането. Влиянието на кърменето върху фармакокинетиката на прегабалин е било малко или изобщо е липсвало. Прегабалин се отделя в кърмата със средни равновесни концентрации, приблизително равни на 76% от тези в плазмата на майката. Изчислената доза за кърмачето, приета с кърмата (приемайки, че средната консумация на мляко е 150 ml/kg/ден) от жени, приемащи 300 mg/ден или максималната 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 на базата mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В конвенционални фармакологични проучвания за безопасност при животни, прегабалин показва добра поносимост в клинично значими дози. В проучвания за токсичност при многократно дозиране, проведени при плъхове и маймуни, са наблюдавани ефекти в



включително хипоактивност, хиперактивност и атаксия. След продължителна експозиция на прегабалин при дози ≥ 5 пъти по-високи от средната експозиция при хора, при максималната препоръчвана клинична доза, се установява повишена честота на атрофия на ретината, често наблюдавана при възрастни плъхове албиноси.

Прегабалин не е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. Фетална токсичност при плъхове и зайци настъпва само при експозиции, надхвърлящи значително тази при хора. В пренатални/постнатални проучвания за токсичност прегабалин предизвиква токсични ефекти върху развитието на потомството при плъхове след експозиции > 2 пъти по-високи от максималната препоръчвана експозиция при хора.

Нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове са наблюдавани само при експозиции, превишаващи значително терапевтичната. Нежеланите реакции върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са обратими и са настъпили само при експозиции, превишаващи значително терапевтичната, или са свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи при плъхове. Поради това се счита, че ефектите имат малко или никакво клинично значение.

Прегабалин не е генотоксичен, на базата на резултати от серия изследвания, проведени *in vitro* и *in vivo*.

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

Видовете токсичност при млади плъхове не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни плъхове. Все пак, младите плъхове са по-чувствителни. При терапевтични експозиции има доказателства за клинични прояви от страна на ЦНС като хиперактивност и скърцане със зъби, както и някои промени в растежа (преходно потискане на наддаването на тегло). Ефекти върху еструса са били наблюдавани при експозиция 5-кратно по-висока от терапевтичната при хора. Намален отговор към внезапен звуков стимул се наблюдава при млади плъхове 1-2 седмици след експозиция при > 2 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора. Девет седмици след експозицията този ефект не се наблюдава.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Талк

Обвивка на капсулата:

Линефор 50 mg, 150 mg:

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Линефор 75 mg:



Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Желатин

Печатно мастило:

Шеллак гланц 45% в етанол
Черен железен оксид (E172)
Пропилен гликол
Амониев 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

Линефор 50 mg, 75 mg, 150 mg, твърди капсули в алуминиеви/прозрачни PVC/PVDC блистери.

Линефор се предлага в опаковки от 14, 21, 56, 60 или 84 твърди капсули.

Линефор 75 mg и 150 mg се предлага също в опаковки по 28 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Linefor 50 mg: Per. № 20170158
Linefor 75 mg: Per. № 20170159
Linefor 150 mg: Per. № 20170160

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

Дата на първо разрешаване: 11.05.2017



Дата на последно подновяване: 14.06.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

