

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бриека 75 mg твърди капсули
Brieka 75 mg hard capsules

Бриека 150 mg твърди капсули
Brieka 150 mg hard capsules

Бриека 300 mg твърди капсули
Brieka 300 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рег. №	20150233135138
Разрешение №	BG(Ч)А(Н)Р / 61761-69
28-02-2023	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин (pregabalin).
Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин (pregabalin).
Всяка твърда капсула съдържа 300 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсулите от 75 mg са бели и оранжеви, с размер 4 (14,5 mm), с означение "PGB 75" върху тялото с черно мастило.

Капсулите от 150 mg са бели, с размер 2 (18 mm), с означение "PGB 150" върху тялото с черно мастило.

Капсулите от 300 mg са бели и оранжеви, с размер 0 (21,5 mm), с означение "PGB 300" върху тялото с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатна болка

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

Епилепсия

Бриека е показана като допълваща терапия при възрастни с парциални гърчове със или без вторична генерализация.

Генерализирано тревожно разстройство

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовият интервал е 150 до 600 mg дневно, разделени в два или три приема.



Невропатна болка

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

Генерализирано тревожно разстройство

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

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg дневно. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозировката може да бъде повишена до 300 mg дневно след 1 седмица. След една допълнителна седмица дозировката може да бъде повишена до 450 mg дневно. Максималната доза от 600 mg дневно 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 се извършва постепенно за не по-малко от 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 право пропорционален на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2), понижаването 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 и се определя по следната формула:

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{възраст (години)}] \times \text{телесно тегло (kg)}}{\text{серумен креатинин } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ за жени})$$

Прегабалин се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа (50% от лекарството за 4 часа). При пациенти, провеждащи хемодиализа, дневната доза на прегабалин трябва да бъде адаптирана 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 (CL _{cr}) (ml/min)	Обща дневна доза прегабалин*		Режим на дозиране
	Начална доза (mg/дневно)	Максимална доза (mg/дневно)	
≥ 60	150	600	Два или три пъти дневно
≥30-<60	75	300	Два или три пъти дневно



≥15-<30	25-50	150	Веднъж или два пъти дневно
<15	25	75	Веднъж дневно
Допълнителна доза след хемодиализа (mg)			
	25	100	Единична доза ⁺

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

⁺ Допълнителната доза е еднократна

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Бриека 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 направени.

Старческа възраст

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

Начин на приложение

Бриека може да се приема със или без храна.

Бриека е предназначена 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, при които теглото се повишава при лечение с прегабалин, може да е необходимо коригиране на дозата на хипогликемичния лекарствен продукт.

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 наблюдават симптоми на ангиоедем, като фациален оток, периорален оток или оток на горните дихателни пътища.

Тежки кожни нежелани 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).



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

Лечението с прегабалин е свързано със замаяност и сънливост, които биха могли да увеличат честотата на случайно нараняване (падане) при популацията в старческа възраст. Има също и постмаркетингови съобщения за загуба на съзнание, обърканост и умствено увреждане. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат с повишено внимание, докато не опознаят възможните ефекти от лекарствения продукт.

Ефекти, свързани със зрението

В контролирани проучвания, по-голяма част от пациентите, лекувани с прегабалин, са съобщили 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 промени в зрителното поле е по-висока при пациентите, лекувани с прегабалин, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо; честотата на фундоскопските промени е по-висока при пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 5.1).

От постмаркетинговия опит също се съобщава за нежелани реакции по отношение на зрението, включително загуба на зрение, замъглено зрение или други промени на зрителната острота, повечето от които 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 и понякога прекратяването на лечението с прегабалин показва обратимостта на тази нежелана лекарствена реакция.

Прекратяване на лечението със съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти

Няма достатъчно данни относно прекратяването на съпътстващата терапия с антиепилептични лекарствени продукти след постигане на контрол на гърчовете с прегабалин като добавъчна терапия, за да се премине на монотерапия с прегабалин.

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 сърдечно-съдови увреждания при лечение на невропатия с прегабалин. Прегабалин трябва да се използва с внимание при тези пациенти. Преустановяването на лечението с прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

Лечение на централна невропатна болка вследствие на гръбначномозъчна травма

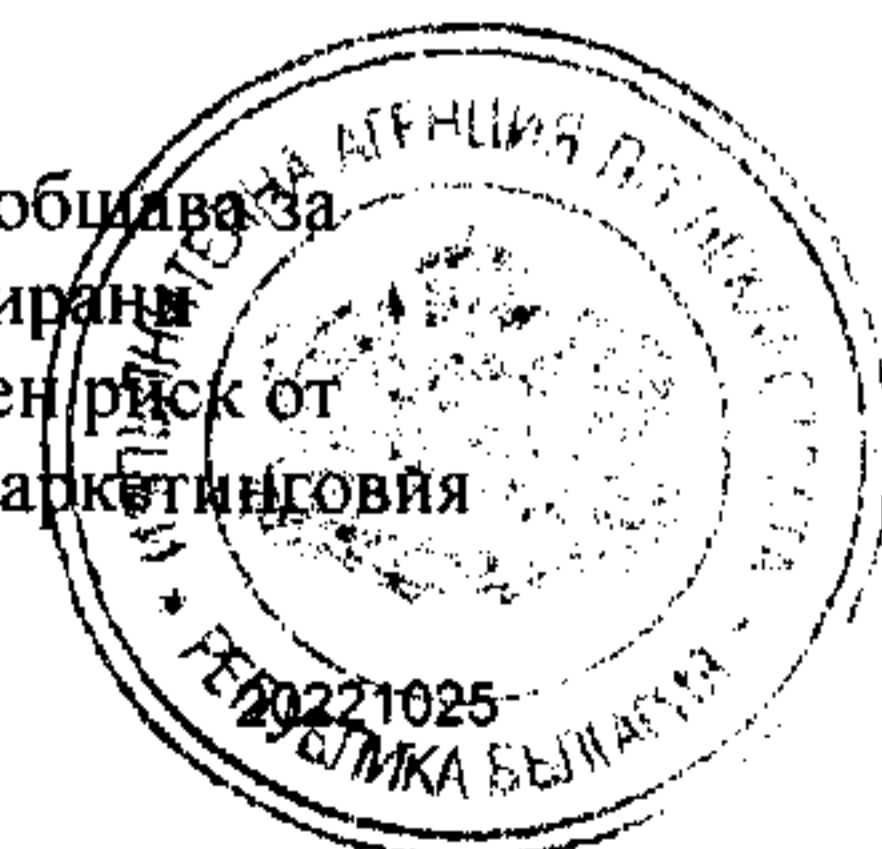
При лечението на централна невропатна болка вследствие на гръбначномозъчна травма е увеличена честотата на нежеланите реакции като цяло, нежеланите реакции от страна на ЦНС и особено на сънливостта. Това може да се обясни с адитивен ефект, дължащ се на съпътстващите лекарствени продукти (напр. антиспастични средства), необходими за това състояние. Това трябва да се има предвид, когато прегабалин се предписва 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, които потискат ЦНС, както и хора в старческа възраст може да са изложени на по-висок риск от получаване на тази тежка нежелана реакция. Може е да са необходими корекции на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични средства за различни показания се съобщава за суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с антиепилептични лекарствени продукти също показва слабо повишен риск от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен. През постмаркетинговия



период са наблюдавани случаи на суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с прегабалин, (вж. точка 4.8). Дизайнът на епидемиологично проучване с използване на самоконтрола (сравняващо периоди на лечение с периоди без лечение при отделния пациент) показва данни за повишен риск от нова поява на суицидно поведение и смърт в резултат на самоубийство при пациентите, лекувани с прегабалин.

Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет при поява на признаци на суицидна идеация или поведение. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с прегабалин в случай на суицидна идеация 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 могат да предизвикат запек, като опиоидни аналгетици. Когато прегабалин и опиоидни аналгетици ще се използват в комбинация, трябва да се предприемат 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-контрола“ 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

Прегабалин може да предизвика лекарствена зависимост, която може да възникне при терапевтични дози. Съобщавани са случаи на злоупотреба и неправилна употреба. Пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества може да са с по-висок риск от неправилна употреба, злоупотреба и зависимост от прегабалин и е необходимо повишено внимание при употребата на прегабалин при такива пациенти. Преди предписване на прегабалин трябва да се оцени внимателно рискът на пациента от неправилна употреба, злоупотреба или зависимост. Пациентите, лекувани с прегабалин, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост от прегабалин като развиване на толерантност, необходимост от повишаване на дозата, поведение за насочено търсене на лекарството.

Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане при някои пациенти след прекратяване 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 замаяване. Появата на симптоми на отнемане след спиране на прегабалин може да показва лекарствена зависимост (вж. точка 4.8.). Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението. Ако прегабалин трябва да се преустанови, препоръчва се това да стане постепенно в продължение на минимум 1 седмица, независимо от показанията (вж. точка 4.2.).

Конвулсии, включително status epilepticus и grand mal гърчове, могат да се появят по време на лечение с прегабалин или наскоро след преустановяване на терапията с прегабалин.



Данните показват, че при прекратяване на продължително лечение с прегабалин, честотата и тежестта на симптомите на отнемане могат да бъдат дозозависими.

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 прегабалин 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 плода. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.6).

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 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 той да предизвиква 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, ламотрижин, габапентин, лоразепам, оскикодон или етанол. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че пероралните антидиабетни средства, диуретиците, инсулин, фенобарбитал, 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 смърт при пациенти, приемащи прегабалин и опиоиди и/или други лекарствени продукти, потискащи централната нервна система (ЦНС). Прегабалин вероятно има адитивно действие върху нарушенията на познавателната и двигателната функция, причинени от оскикодон.

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

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Бременност

Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Доказано е, че прегабалин преминава през плацентата при плъхове (вж. точка 5.2). Прегабалин може да премине през човешката плацента.



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.

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

Кърмене

Прегабалин се 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 преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

В клинично проучване, за оценка на ефекта на прегабалин върху подвижността на сперматозоидите, здрави мъже са били изложени на прегабалин в доза от 600 mg дневно. След лечение в продължение на 3 месеца, не са наблюдавани ефекти върху подвижността на сперматозоидите.

Проучване на фертилитета при женски плъхове показва вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Проучвания на фертилитета при мъжки плъхове показват вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Клиничната значимост на тези данни не е известна (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бриека може да има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Бриека може да причини замаяност и сънливост и следователно може да повлияе способността за шофиране и 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 не разберат 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 с експозиция на прегабалин, от които над 5 600 са участвали в двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са слабо до умерено изразени. Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции за всички контролирани проучвания е 12% при пациенти, получаващи прегабалин, и 5% при пациенти, получаващи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекратяване на лечението в групите, лекувани с прегабалин са замаяност и сънливост.



В таблица 2 по-долу са изброени по класове и по честота всички нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани по-често, в сравнение с плацебо и при повече от един пациент (много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (\geq 1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

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

Допълнителните реакции, съобщени от постмаркетинговия опит са отразени в шрифт *italic* в списъка по-долу.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции на прегабалин

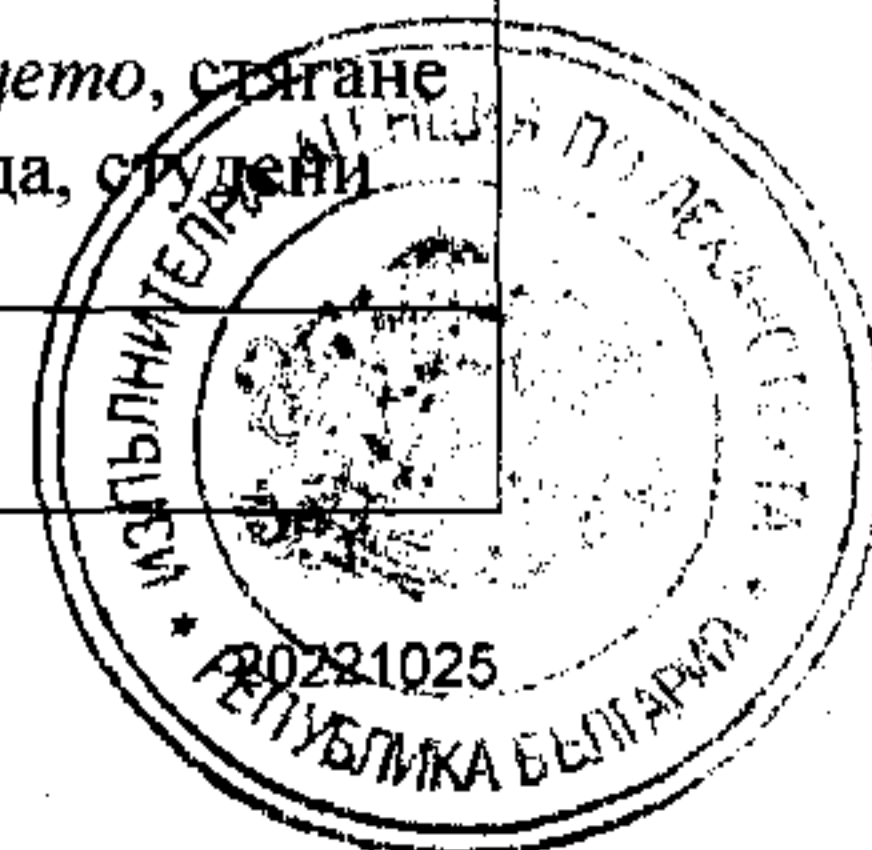
Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации Чести	Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система Нечести	Неутропения
Нарушения на имунната система Нечести	<i>Свръхчувствителност</i>
Редки	<i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
Нарушения на метаболизма и храненето Чести	Увеличен апетит
Нечести	Анорексия, хипогликемия
Психични нарушения Чести	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнителност, 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, суицидно поведение, суицидна идеация
С неизвестна честота	<i>Лекарствена зависимост</i>
Нарушения на нервната система Много чести	Замаяност, сънливост, главоболие
Чести	Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта



Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции
<p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>нарушения на вниманието, парестезия, хипоестезия, седация, нарушено равновесие, летаргия</p> <p>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, агеузия, <i>общо неразположение</i></p> <p><i>Гърчове</i>, паросмия, хипокинезия, дисграфия, <i>паркинсонизъм</i></p>
<p>Нарушения на очите</p> <p>Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Замъглено зрение, диплопия</p> <p>Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, намалена зрителна острота, болка в очите, астеопия, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, очно дразнене</p> <p><i>Загуба на зрение, кератит</i>, осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите</p>
<p>Нарушения на ухото и лабиринта</p> <p>Чести</p> <p>Нечести</p>	<p>Вертиго</p> <p>Хиперакузис</p>
<p>Сърдечни нарушения</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Тахикардия, атриовентрикуларен блок първа степен, синусова брадикардия, <i>застойна сърдечна недостатъчност</i></p> <p><i>Удължаване на QT интервала</i>, синусова тахикардия, синусова аритмия</p>
<p>Съдови нарушения</p> <p>Нечести</p>	<p>Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници</p>
<p>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p> <p>С неизвестна честота</p>	<p>Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа</p> <p><i>Белодробен оток</i>, стягане в гърлото</p> <p>Потискане на дишането</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения</p> <p>Чести</p>	<p>Повръщане, <i>гадене</i>, запек, диария, флатуленция, подуване на корема, <i>сухота в устата</i></p>



Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
<p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина</p> <p>Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i>, дисфагия</p>
<p>Хепатобилиарни нарушения</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p>	<p>Повишени чернодробни ензими*</p> <p>Жълтеница</p> <p>Чернодробна недостатъчност, хепатит</p>
<p>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i></p> <p><i>Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, студена пот</i></p>
<p>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</p> <p>Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайниците, цервикален спазъм</p> <p>Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост</p> <p>Рабдомиолиза</p>
<p>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Инконтиненция на урината, дизурия</p> <p>Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урината</i></p>
<p>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</p> <p>Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Еректилна дисфункция</p> <p>Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата</p> <p>Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, <i>гинекомастия</i></p>
<p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</p> <p>Чести</p> <p>Нечести</p>	<p>Периферен оток, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, умора</p> <p>Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i>, стягане в гърдите, болка, пирексия, жажда, <i>студени тръпки</i>, астения</p>
<p>Изследвания</p> <p>Чести</p>	<p>Увеличено тегло</p>



Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции
Нечести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишена кръвна захар, намален брой на тромбоцитите, повишен креатинин в кръвта, понижен калий в кръвта, намалено телесно тегло
Редки	Намален брой на левкоцитите

*Повишени аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST)

Наблюдавани абстинентни симптоми след прекратяване на краткосрочно и продължително лечение с прегабалин. Съобщавани са следните симптоми: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, конвулсии, нервност, депресия, болка, хиперхидроза и замайване. Тези симптоми може да са показателни за лекарствена зависимост. Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението.

Данните за прекратяване на продължително лечение с прегабалин показват, че честотата и тежестта на абстинентните симптоми могат да бъдат дозозависими (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на прегабалин, наблюдаван в пет педиатрични проучвания при пациенти с парциални пристъпи със или без вторична генерализация (12-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 4 до 16 години, n = 295; 14-дневно проучване за ефикасност и безопасност при пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, n=175; фармакокинетично и проучване на поносимост, n=65; и две 1-годишни открити проучвания за проследяване на безопасността, n=54 и n=431) е подобен на този, наблюдаван при проучвания при възрастни пациенти с епилепсия. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 12-седмично проучване с лечение с прегабалин, са били сънливост, пирексия, инфекция на горните дихателни пътища, повишен апетит, повишено тегло 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит, наблюдавани при предозиране с прегабалин са: сънливост, състояние на обърканост, тревожност и безпокойство. Получени са съобщения за гърчове.

Рядко се съобщава за случаи на кома.

Лечението при предозиране на прегабалин трябва да включва общи поддържащи мерки и евентуално 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-(аминометил)-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

Ефективността е доказана в проучвания 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 проучвания с продължителност до 13 седмици с двукратен дневен прием (ДПД) и до 8 седмици с трикратен дневен прием (ТПД). Като цяло, профилите на безопасност и ефективност при схемите на прилагане с ДПД и ТПД са сходни.

В клиничните проучвания с продължителност до 12 седмици както за периферна, така и за централна невропатна болка, отслабване на болката е наблюдавано до края на първата седмица и се 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 50% подобрене в скората за оценка на болката. Сред пациентите без прояви на сънливост такова подобрене 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 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% в скората за оценка на болката.

Епилепсия

Адювантна терапия

Прегабалин е проучен в 3 контролирани клинични проучвания с продължителност 12 седмици при ДПД или ТПД прием. Като цяло, безопасността и ефективността при режими на дозиране ДПД и ТПД са сходни.

Намаление на честотата на припадъците е 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 фармакокинетичното проучване и проучването за поносимост, което е включвало пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст (n=65) с парциални пристъпи, са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Резултатите от 12-седмично плацебо-контролирано проучване 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, проведено с цел да оцени ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за лечение на парциални пристъпи и две 1-годишни открити изпитвания за безопасност съответно при 54 и 431 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 проучванията при възрастни пациенти с епилепсия (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

В 12-седмично плацебо-контролирано проучване педиатрични пациенти (на възраст от 4 до 16 години) са разпределени да получават прегабалин 2,5 mg/kg/ден (максимум 150 mg/ден), прегабалин 10 mg/kg/ден (максимум 600 mg/ден) или плацебо. Процентът пациенти с поне 50% понижение на парциалните пристъпи в сравнение с изходно ниво е бил 40,6% от пациентите, лекувани с прегабалин 10 mg/kg/ден ($p=0,0068$ спрямо плацебо), 29,1% от пациентите, лекувани с прегабалин 2,5 mg/kg/ден ($p=0,2600$ спрямо плацебо) и 22,6% от тези, 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-трансфомираната честота на парциални гърчове 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 за прегабалин 5 mg/kg/ден, прегабалин 10 mg/kg/ден и плацебо е съответно 41,3%, 38,9% и 41,7%.

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

Прегабалин е проучен в едно контролирано клинично изпитване с продължителност 56 седмици, с приложение ДПД. Прегабалин не е показал по-малка ефективност спрямо ламотрижин по отношение на крайната точка - 6 месеца без пристъпи. Прегабалин и ламотрижин са сравними по отношение на безопасност и добра поносимост.

Генерализирано тревожно разстройство

Прегабалин е проучен в 6 контролирани клинични проучвания 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 Hamilton за оценка на тревожността (HAM-A) е наблюдавано до края на първата седмица.

В контролирани клинични проучвания (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 проучвания, 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 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

Фармакокинетични показатели на прегабалин в равновесно състояние са сходни при здрави доброволци, при пациенти с епилепсия, получаващи антиепилептични лекарствени продукти и при пациенти с хронична болка.

Абсорбция

Прегабалин се абсорбира бързо при приложение на гладно, като максимални плазмени концентрации се достигат до един час след приложение както на еднократна, така и на многократни дози. Пероралната бионаличност на прегабалин се изчислява на $\geq 90\%$ и не зависи от дозата. След многократно прилагане равновесно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на абсорбция 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 абсорбция 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 перорален прием е приблизително 0,56 l/kg. Прегабалин не се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

При хора прегабалин претърпява незначителен метаболизъм. 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, открит в урината, съставлява 0,9% от дозата. В предклинични проучвания не са установени данни за рацемизация между S-енантиомера 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 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 фармакокинетичните 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 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 понижаване на дозировката, а след хемодиализа е необходим допълнителен прием (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани 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

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 дневни дози от 2,5, 5, 10 и 15 mg/kg във 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 сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приложението.

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, които имат 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 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).

Старческа възраст

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

Кърмещи жени

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 показва добра поносимост в дози, съответстващи на клинично прилаганите. В проучвания за токсичност при многократно приложение, проведени при плъхове и маймуни са наблюдавани ефекти върху ЦНС, включително хипоактивност, хиперактивност и атаксия. След продължителна експозиция на прегабалин, съответстваща на експозиция ≥ 5 пъти по-висока от средната експозиция при хора при максималната препоръчителна клинична доза, обичайно се наблюдава повишена честота на атрофия на ретината, обичайно при възрастни плъхове албиноси.

Прегабалин не е тератогенен при мишки, плъхове или зайци. Фетална токсичност при плъхове и зайци се наблюдава само при експозиции, надхвърлящи значително тази при хора. В пренатални/постнатални проучвания за токсичност прегабалин предизвиква токсични ефекти върху развитието на поколението 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 експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и спермалните показатели са обратими и се проявяват само при експозиции, превишаващи значително терапевтичната експозиция или са свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи при плъхове. Ето защо се счита, че ефектите са с незначително или без клинично значение.

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

При плъхове и мишки са проведени двугодишни проучвания с прегабалин за карциногенност. При плъхове не са наблюдавани тумори след експозиции до 24 пъти по-високи от средната експозиция при хора при максималната препоръчителна 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 индуцираното от прегабалин образуване на тумори при мишки включва промени в тромбоцитите и пролиферация на ендотелни клетки. Такива тромбоцитни промени не са 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 полово зрели плъхове. Младите плъхове, обаче, са по-чувствителни. При терапевтични експозиции са установени клинични прояви от страна на ЦНС, като хиперактивност и бруксизъм и известни промени в растежа (преходно потискане на наддаването на тегло). Ефекти върху еструса са наблюдавани при експозиции, надвишаващи 5 пъти тази при хора. Редуциран отговор към внезапен звуков стимул е наблюдаван при млади плъхове 1-2 седмици след експозиция >2 пъти по-висока 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

Манитол

Нишесте, смес (прежелатинизирано нишесте и царевично нишесте)

Талк

Обвивка на капсулата

Желатин



Титанов диоксид (E171)

Отнася се само за 75 mg и 300 mg

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

75 mg

Блистери от алуминий/PVC, съдържащи 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 или 100 твърди капсули.
HDPE бутилка с LDPE капачка или PP капачка на винт, съдържаща 100 твърди капсули.

150 mg

Блистери от алуминий/PVC, съдържащи 14, 30, 56, 60 или 100 твърди капсули.
HDPE бутилка с LDPE капачка или PP капачка на винт, съдържаща 100 твърди капсули.

300 mg

Блистери от алуминий/PVC, съдържащи 14, 56, 60 или 100 твърди капсули.
HDPE бутилка с LDPE капачка или PP капачка на винт, съдържаща 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

75 mg – рег. № 20150233
150 mg – рег. № 20150235
300 mg – рег. № 20150238



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

Дата на първо разрешаване: 14.07.2015 г

Дата на последно подновяване: 18.05.2020 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

