

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 4, с капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано MYLAN над PB25.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### Старческа популация (над 65 години)

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

#### Симптоми на отнемане

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

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

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

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

Преустановяването на прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

#### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

#### Суицидна идеация и поведение

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

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

#### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

##### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

##### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

##### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

##### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

##### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови

кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

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

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

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

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

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

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

#### **Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
<b>Инфекции и инфестации</b> Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астенопия, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена

	яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция

Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

#### *Епилепсия*

##### *Допълнителна терапия*

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

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

#### *Педиатрична популация*

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

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

При контролирани проучвания, по-голяма част от пациентите, лекувани с прегабалин, са съобщили за замъглено зрение, в сравнение пациентите, лекувани с плацебо, което е отзвучало в повечето случаи при продължително прилагане.

Проведени са офталмологични изследвания (включително изследване на зрителна острота, стандартно изследване на зрителното поле и разширен фундоскопски преглед) при повече от 3 600 пациенти в рамките на контролирани клинични проучвания. При тези пациенти зрителната острота е намалена при 6,5% от пациентите, лекувани с прегабалин и при 4,8% от пациентите, лекувани с плацебо. Промени в зрителното поле са установени при 12,4% от лекуваните с прегабалин и 11,7% от лекуваните с плацебо пациенти. Фундоскопски промени са наблюдавани при 1,7% от лекуваните с прегабалин и 2,1% от лекуваните с плацебо пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{\max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{\max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

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

#### Линейност/нелинейност

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

#### Пол

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

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция или са били свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи на плъха. Поради това се счита, че ефектите имат малка или нямат клинична значимост.

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза  
Царевично нишесте  
Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Желатин  
Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Макрогол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 21, 56, 84 и 100 твърди капсули.  
Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 56 x 1, 84 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/001  
EU/1/15/998/002  
EU/1/15/998/003  
EU/1/15/998/004  
EU/1/15/998/005  
EU/1/15/998/006  
EU/1/15/998/007  
EU/1/15/998/008

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабалин Mylan Pharma 50 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 3, с капаче с цвят на тъмна праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано MYLAN над PB50.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

*Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

*Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

*Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

*Невропатна болка* Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал

*Епилепсия*

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

*Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

*Старческа популация (над 65 години)*

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

#### Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане при някои пациенти след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Следните събития са били споменати: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, нервност, депресия, болка, конвулсии, хиперхидроза и замайване, показателни за физическа зависимост. Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението. Конвулсии, включително епилептичен статус и генерализирани тонично-клонични гърчове, може да настъпят по време на лечението с прегабалин или скоро след неговото прекратяване.

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

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

#### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

#### Суицидна идеация и поведение

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

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

#### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

#### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

##### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

Съответно, в *in vivo* проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между прегабалин и фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, ламотригин, габапентин, лоразепам, 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 контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

##### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

##### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

##### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Клиничната програма на прегабалин е включвала над 8900 пациенти, използвали прегабалин, над 5600 от които са взели участие в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са били леки до умерени по сила. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции за всички контролирани проучвания е била 12% при пациенти, получаващи прегабалин, и 5% при пациенти, получаващи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на лечението, в групи, лекувани с прегабалин, са били замаяност и сънливост.

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

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

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

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

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

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

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

<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свърхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести  Нечести	Световъртеж  Хиперакузис

<p><b>Сърдечни нарушения</b> Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i></p> <p><i>Удължаване на QT-интервала</i>, синусова тахикардия, синусова аритмия</p>
<p><b>Съдови нарушения</b> Нечести</p>	<p>Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници</p>
<p><b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа</p> <p><i>Белодробен оток</i>, стягане в гърлото</p>
<p><b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Повръщане, <i>гадене</i>, запек, <i>диария</i>, флатуленция, подуване на корема, сухота в устата</p> <p>Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина</p> <p>Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i>, дисфагия</p>
<p><b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i></p> <p><i>Синдром на Stevens-Johnson</i>, студена пот</p>
<p><b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм</p> <p>Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост</p> <p>Рабдомиолиза</p>
<p><b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Инконтиненция на урината, дизурия</p> <p>Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>етенция на урина</i></p>
<p><b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p>	<p>Еректилна дисфункция</p> <p>Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата</p> <p>Аменорея, секрция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия</p>

<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

#### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

#### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

##### *Епилепсия*

##### *Допълнителна терапия*

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

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

повишена честота на атрофия на ретината, обичайно наблюдавана при плъхове албиноси в старческа възраст.

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

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза  
Царевично нишесте  
Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Желатин  
Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Макрогол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 21, 56, 84 и 100 твърди капсули.  
Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al , съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/009  
EU/1/15/998/010  
EU/1/15/998/011  
EU/1/15/998/012  
EU/1/15/998/013  
EU/1/15/998/014  
EU/1/15/998/015

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 4, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и непрозрачно тяло, с цвят на светла праскова съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано **MYLAN** над **PВ75**.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### *Старческа популация (над 65 години)*

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

### Симптоми на отнемане

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

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

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

### Застойна сърдечна недостатъчност

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

### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

### Суицидна идеация и поведение

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

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

### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

##### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

##### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

##### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

##### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

##### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

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

#### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	

Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите

<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Чести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Чести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Чести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Чести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Чести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация,

Редки	дисменорея, болки в гърдата Аменорея, секрция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижние на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

## Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

#### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2$ - $\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

##### *Епилепсия*

###### *Допълнителна терапия*

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

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

##### *Педиатрична популация*

Ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за епилепсия при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст и при юноши не са установени. Нежеланите събития, наблюдавани при изпитването за фармакокинетика и поносимост, което е включвало

пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст (n=65), са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Резултатите от 1-годишното открито изпитване за безопасност при 54 педиатрични пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст с епилепсия показват, че нежеланите събития на фебрилитет и инфекции на горните дихателни пътища се наблюдават по-често, отколкото в изпитванията при възрастни (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{\max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{\max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

#### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция или са били свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи на плъха. Поради това се счита, че ефектите имат малка или нямат клинична значимост.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАНН**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза

Царевично нишесте

Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Еритрозин (E127)

Желатин

Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Макрогол

Амоняк, концентриран разтвор

Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 56 и 100 твърди капсули.

Перфорирани еднодозови блистери PVC/PVDC/Al , съдържащи 14 x 1, 56 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

HDPE бутилка, съдържаща 200 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire, EN61TL  
Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/016

EU/1/15/998/017

EU/1/15/998/018

EU/1/15/998/019

EU/1/15/998/020

EU/1/15/998/021

EU/1/15/998/022

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабалин Mylan Pharma 100 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 3, с непрозрачно капаче с цвят на тъмна праскова и непрозрачно тяло, с цвят на тъмна праскова съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано **MYLAN** над **PВ100**.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### Старческа популация (над 65 години)

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

#### Симптоми на отнемане

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

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

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

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

Преустановяването на прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

#### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

#### Суицидна идеация и поведение

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

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

#### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

#### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

##### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

##### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

##### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

##### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

##### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

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

#### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) .

Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации Чести	Назофарингит

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	

Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата

Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b>	
Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижаване на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижаване на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

## Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

#### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

##### *Епилепсия*

###### *Допълнителна терапия*

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

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

##### *Педиатрична популация*

Ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за епилепсия при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст и при юноши не са установени. Нежеланите

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

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{\max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{\max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

#### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция или са били свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи на плъха. Поради това се счита, че ефектите имат малка или нямат клинична значимост.

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

При плъхове и мишки са били проведени двугодишни проучвания с прегабалин за карциногенност. При плъхове не са наблюдавани тумори след експозиции до 24 пъти по-големи

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза

Царевично нишесте

Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Еритрозин (E127)

Желатин

Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Макрогол

Амоняк, концентриран разтвор

Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 21, 84 и 100 твърди капсули.

Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/023  
EU/1/15/998/024  
EU/1/15/998/025  
EU/1/15/998/026  
EU/1/15/998/027

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 2, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано **MYLAN** над **PB150**.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### *Старческа популация (над 65 години)*

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

### Симптоми на отнемане

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

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

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

### Застойна сърдечна недостатъчност

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

### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

### Суицидна идеация и поведение

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

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

### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

#### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

#### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

#### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

#### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови

кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

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

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

#### **Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
<b>Инфекции и инфестации</b> Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за

	дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция

Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит,

наблюдавани при предозиране на прегабалин са включвали сънливост, състояние на объркване, възбуда и безпокойство.

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

#### *Епилепсия*

##### *Допълнителна терапия*

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

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

### *Педиатрична популация*

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

### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза  
Царевично нишесте  
Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Желатин  
Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Макрогол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 56 и 100 твърди капсули.

Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14 x 1, 56 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

HDPE бутилка, съдържаща 200 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

Station Close

Potters Bar

Hertfordshire

EN6 1TL

Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/028

EU/1/15/998/029

EU/1/15/998/030

EU/1/15/998/031

EU/1/15/998/032

EU/1/15/998/033

EU/1/15/998/034

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 200 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg прегабалин (pregabalin).

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 1, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и непрозрачно тяло с цвят на светла праскова, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано **MYLAN** над **PB200**.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### Старческа популация (над 65 години)

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

#### Симптоми на отнемане

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

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

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

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

Преустановяването на прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

#### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

#### Суицидна идеация и поведение

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

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

#### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

#### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи заболявания, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

##### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

##### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

##### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

##### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

##### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Клиничната програма на прегабалин е включвала над 8 900 пациенти, използвали прегабалин, над 5600 от които са взели участие в двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са били леки до умерени по сила. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции за всички контролирани проучвания е била 12% при пациенти, получаващи прегабалин, и 5% при пациенти, получаващи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на лечението, в групи, лекувани с прегабалин, са били замаяност и сънливост.

#### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	

Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите

<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Чести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Чести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Чести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Чести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Чести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация,

Редки	дисменорея, болки в гърдата Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Преозирание

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

## Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

#### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

##### *Епилепсия*

###### *Допълнителна терапия*

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

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

##### *Педиатрична популация*

Ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за епилепсия при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст и при юноши не са установени. Нежеланите

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

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{\max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{\max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза  
Царевично нишесте  
Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Желатин  
Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Макрогол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 21, 84 и 100 твърди капсули.  
Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al , съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/035  
EU/1/15/998/036  
EU/1/15/998/037  
EU/1/15/998/038  
EU/1/15/998/039

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабалин Mylan Pharma 225 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 225 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 1, с непрозрачно капаче с цвят на тъмна праскова и непрозрачно тяло с цвят на тъмна праскова съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано MYLAN над PB225.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

#### *Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

#### *Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

#### *Епилепсия*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

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

#### *Прекратяване на лечението с прегабалин*

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

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### *Старческа популация (над 65 години)*

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.

Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

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

### Симптоми на отнемане

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

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

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

### Застойна сърдечна недостатъчност

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

### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

### Суицидна идеация и поведение

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

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

### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

#### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи състояния, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

#### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

#### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

#### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

#### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабилин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

#### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови

кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

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

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

#### **Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
<b>Инфекции и инфестации</b> Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астиопия, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за

	дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция

Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b>	
Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, [посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит, наблюдавани при предозиране на прегабалин са включвали сънливост, състояние на объркване,

възбуда и безпокойство.

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

#### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

#### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

##### *Епилепсия*

##### *Допълнителна терапия*

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

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

### *Педиатрична популация*

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

### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност/нелинейност

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

### Пол

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

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

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза  
Царевично нишесте  
Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Желатин  
Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Макрогол  
Амоняк, концентриран разтвор  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 56 и 100 твърди капсули.  
Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al , съдържащи 56 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL Великобритания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/040  
EU/1/15/998/041  
EU/1/15/998/042  
EU/1/15/998/043  
EU/1/15/998/044

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg прегабалин (pregabalin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда желатинова капсула № 0, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано **MYLAN** над **PВ300**.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

*Невропатна болка*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

*Епилепсия*

Прегабалин Mylan Pharma е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

*Генерализирано тревожно разстройство*

Прегабалин Mylan Pharma е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

*Невропатна болка*

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделена на два или три приема.

В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

*Епилепсия*

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

### Генерализирано тревожно разстройство

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

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. След една допълнителна седмица дозата може да бъде увеличена до 450 mg на ден. Максималната доза от 600 mg на ден може да бъде достигната след още една допълнителна седмица (вж. точка 4.8).

### Прекратяване на лечението с прегабалин

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

### Специални популации

#### Пациенти с бъбречно увреждане

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

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

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

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

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

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

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

<sup>+</sup> Допълнителната доза е еднократна

#### Пациенти с чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

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

#### Старческа популация (над 65 години)

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

#### Начин на приложение

Прегабалин Mylan Pharma може да се приема с или без храна.  
Прегабалин Mylan Pharma е само за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с диабет

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

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

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

#### Ефекти свързани със зрението

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

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

#### Бъбречна недостатъчност

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

#### Спиране приема на съпътстващи антиепилептични лекарства

Съществуват недостатъчно данни за спирането на приема на съпътстващи антиепилептични

лекарства след постигане на контрол на пристъпите с прегабалин като добавъчна терапия, за да се премине на монотерапия с прегабалин.

#### Симптоми на отнемане

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

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

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

#### Застойна сърдечна недостатъчност

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

Преустановяването на прегабалин може да доведе до отзвучаване на реакцията.

#### Лечение на централна невропатна болка в резултат на гръбначномозъчна травма

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

#### Суицидна идеация и поведение

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

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

#### Намалена функция на долния гастроинтестинален тракт

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

#### Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

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

### Енцефалопатия

Съобщавани са случаи на енцефалопатия, предимно при пациенти с подлежащи състояния, които могат да ускорят развитието на енцефалопатия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

### In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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

### Перорални контрацептивни средства, норетистерон и/или етинил естрадиол

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

### Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

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

### Взаимодействия и пациенти в старческа възраст

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

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на прегабалин при бременни.

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

Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде използван по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

### Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът на прегабалин при новородени/кърмачета не е известен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови

кърменето или да се преустанови терапията с прегабалин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

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

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

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

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблица 2 по-долу са изброени по класове и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

#### **Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от прегабалин**

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
<b>Инфекции и инфестации</b> Чести	Назофарингит
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Нечести	Неутропения
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести Редки	Свръхчувствителност <i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b> Чести  Нечести  Редки	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо  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  Невъздържаност
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести  Чести  Нечести  Редки	Замаяност, сънливост, главоболие  Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия  Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i>  <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия
<b>Нарушения на окото</b> Чести  Нечести  Редки	Замъглено зрение, диплопия  Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астиопия, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите  <i>Загуба на зрение, кератит</i> , осцилопия, нарушено зрително възприятие за

	дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i>
Редки	<i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия
<b>Съдови нарушения</b> Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	<i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести	Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i>
Редки	<i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, цервикален спазъм
Нечести	Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести	Еректилна дисфункция

Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести	Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, уморяемост
Нечести	Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения
<b>Изследвания</b> Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

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

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

#### Педиатрична популация

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

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

### Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ( $\alpha_2\text{-}\delta$  белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Невропатна болка*

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

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

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

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

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

#### *Епилепсия*

##### *Допълнителна терапия*

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

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

#### *Педиатрична популация*

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

#### *Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)*

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

#### *Генерализирано тревожно разстройство*

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция

Прегабалин се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час както след еднократно така и след многократно прилагане. Пероралната бионаличност на прегабалин се очаква да е  $\geq 90\%$  и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарно състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на  $C_{max}$  с около 25-30% и забавяне на  $t_{max}$  до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на прегабалин.

#### Разпределение

Предклинични проучвания показват, че прегабалин преминава през кръвно-мозъчната бариера на мишки, плъхове и маймуни. Доказано е, че прегабалин преминава през плацентата при плъхове и се открива в млякото на кърмещи плъхове. При хора привидният обем на

разпределение на прегабалин след перорално приложение е приблизително 0,56 l/kg. Прегабалин не се свързва с плазмените белтъци.

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

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

#### Линейност/нелинейност

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

#### Пол

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

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5; 5; 10 и 15 mg/kg/ден при изпитване за фармакокинетика и поносимост.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, времето за достигане на максимални плазмени концентрации по принцип е сходно при участниците в цялата възрастова група и настъпва 0,5 часа до 2 часа след приема на дозата.

Параметрите  $C_{max}$  и AUC за прегабалин нарастват линейно с повишаване на дозата в рамките на всяка една от възрастовите групи. AUC е с 30% по-малка при педиатричните пациенти с

телесно тегло под 30 kg поради по-високия, коригиран за телесно тегло клирънс от 43% при тези пациенти в сравнение с пациентите, които имат телесно тегло  $\geq 30$  kg.

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

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

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Кърмачки

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции надхвърлили достатъчно терапевтичната експозиция или са били свързани със спонтанни дегенеративни процеси в мъжките репродуктивни органи на плъха. Поради това се счита, че ефектите имат малка или нямат клинична значимост.

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Хидроксипропилцелулоза

Царевично нишесте

Талк

#### Състав на капсулата

Железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Еритрозин (E127)

Желатин

Натриев лаурилсулфат

#### Печатно мастило:

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Макрогол

Амоняк, концентриран разтвор

Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 14, 56 и 100 твърди капсули.

Перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/Al, съдържащи 56 x 1 и 100 x 1 твърди капсули.

HDPE бутилка, съдържаща 200 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL Великобритания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/045  
EU/1/15/998/046  
EU/1/15/998/047  
EU/1/15/998/048  
EU/1/15/998/049  
EU/1/15/998/050

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА АКТИВНОТО(ИТЕ)  
ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И),  
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
  
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
  
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
  
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Унгария

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ирландия

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Холандия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА****4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули  
21 твърди капсули  
56 твърди капсули  
84 твърди капсули  
100 твърди капсули  
56 x 1 твърда капсула  
84 x 1 твърда капсула  
100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/001  
EU/1/15/998/002  
EU/1/15/998/003  
EU/1/15/998/004  
EU/1/15/998/005  
EU/1/15/998/006  
EU/1/15/998/007  
EU/1/15/998/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 50 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА****4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули

21 твърди капсули

56 твърди капсули

84 твърди капсули

100 твърди капсули

84 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/009  
EU/1/15/998/010  
EU/1/15/998/011  
EU/1/15/998/012  
EU/1/15/998/013  
EU/1/15/998/014  
EU/1/15/998/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 50 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 50 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР И БУТИЛКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА****4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули  
56 твърди капсули  
100 твърди капсули  
200 твърди капсули  
14 x 1 твърда капсула  
56 x 1 твърда капсула  
100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.  
*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/016  
EU/1/15/998/017  
EU/1/15/998/018  
EU/1/15/998/022  
EU/1/15/998/019  
EU/1/15/998/020  
EU/1/15/998/021

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 75 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

200 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/022

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 100 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

21 твърди капсули

84 твърди капсули

100 твърди капсули

84 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/023  
EU/1/15/998/024  
EU/1/15/998/025  
EU/1/15/998/026  
EU/1/15/998/027

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 100 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 100 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули

56 твърди капсули

100 твърди капсули

200 твърди капсули

14 x 1 твърда капсула

56 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Бутилка: Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/028  
EU/1/15/998/029  
EU/1/15/998/030  
EU/1/15/998/034  
EU/1/15/998/031  
EU/1/15/998/032  
EU/1/15/998/033

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 150 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

200 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/034

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 200 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

21 твърди капсули

84 твърди капсули

100 твърди капсули

84 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/035  
EU/1/15/998/036  
EU/1/15/998/037  
EU/1/15/998/038  
EU/1/15/998/039

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 200 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 200 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 225 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 225 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули

56 твърди капсули

100 твърди капсули

56 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/040  
EU/1/15/998/041  
EU/1/15/998/042  
EU/1/15/998/043  
EU/1/15/998/044

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 225 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 225 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

14 твърди капсули

56 твърди капсули

100 твърди капсули

200 твърди капсули

56 x 1 твърда капсула

100 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/045  
EU/1/15/998/046  
EU/1/15/998/047  
EU/1/15/998/050  
EU/1/15/998/048  
EU/1/15/998/049

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прегабалин Mylan Pharma 300 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Прегабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули  
прегабалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg прегабалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

200 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/998/050

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 50 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 100 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 200 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 225 mg твърди капсули  
Прегабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули

### прегабалин (pregabalin)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Прегабалин Mylan Pharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Прегабалин Mylan Pharma
3. Как да приемате Прегабалин Mylan Pharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Прегабалин Mylan Pharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Прегабалин Mylan Pharma и за какво се използва

Прегабалин Mylan Pharma съдържа активното вещество прегабалин, което принадлежи към група лекарства, които се използват за лечение на епилепсия, невропатна болка и генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

**Периферна и централна невропатна болка:** Прегабалин Mylan Pharma се използва за лечение на продължителна болка, причинена от увреждане на нервите. Различни заболявания могат да предизвикат периферна невропатна болка като например диабет или херпес зостер. Усещанията за болка могат да бъдат описани като горещи, парещи, пулсиращи, стрелкащи, пробощащи, остри, сковаващи, силна болезненост, смъдене, усещане за изтръпване, пробощане с игли. Периферната и централна невропатна болка може да бъде свързана и с промени в настроението, нарушения на съня, умора (уморяемост) и може да се отрази на физическото и социално функциониране и на качеството на живота като цяло.

**Епилепсия:** Прегабалин Mylan Pharma се използва за лечение на някои форми на епилепсия (парциални пристъпи със или без вторична генерализация) при възрастни. Вашият лекар ще Ви предпише Прегабалин Mylan Pharma, за да Ви помогне да лекувате Вашата епилепсия, когато провежданото лечение не води до овладяване на състоянието Ви. Трябва да вземате Прегабалин Mylan Pharma като допълнение към Вашето настоящо лечение. Прегабалин Mylan Pharma не е предназначен за самостоятелна употреба, а винаги трябва да бъде прилагана в комбинация с друго антиепилептично лечение.

**Генерализирано тревожно разстройство:** Прегабалин Mylan Pharma се използва за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР). Симптомите на ГТР са продължителна прекомерна тревожност и притеснение, които се контролират трудно. ГТР може също да предизвика безпокойство или усещане за възбуда или нервност, лесно уморяване, да изпитвате трудности при концентриране или бели полета в паметта, да се усещате раздразнителен, да имате мускулно напрежение или проблеми със съня. Това е различно от стреса и напрежението на обичайното всекидневие.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Прегабалин Mylan Pharma

### Не приемайте Прегабалин Mylan Pharma

Ако сте алергични към прегабалин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Прегабалин Mylan Pharma.

- Някои пациенти, които приемат Прегабалин Mylan Pharma, съобщават за симптоми, предполагащи алергична реакция. Тези симптоми включват подуване на лицето, устните, езика и гърлото, както и обширен кожен обрив. Ако при Вас се появи някоя от тези реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.
- Употребата на Прегабалин Mylan Pharma се свързва с виене на свят и сънливост, които могат да увеличат появата на случайно нараняване (падане) при пациенти в старческа възраст. Следователно, трябва да бъдете внимателни, докато свикнете с всеки ефект на лекарството.
- Прегабалин Mylan Pharma може да причини замъгляване или загуба на зрението, или други промени в зрението, много от които са временни. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако се появят промени в зрението Ви.
- Някои пациенти с диабет, които покачват телесното си тегло при употреба на прегабалин, могат да се нуждаят от промяна в техните диабетни лекарства.
- Определени нежелани реакции, като сънливост, могат да бъдат по-чести, тъй като пациенти с гръбначномозъчна травма могат да приемат и други лекарства за лечение, например на болката или мускулния спазъм, които имат подобни на прегабалин нежелани реакции и тежестта на тези реакции може да нарасне, когато лекарствата се приемат едновременно.
- Има съобщения за сърдечна недостатъчност при някои пациенти, които приемат Прегабалин Mylan Pharma; тези пациенти са предимно в старческа възраст със сърдечно-съдови увреждания. **Преди да приемате това лекарство, съобщете на Вашия лекар, ако имате анамнеза за сърдечно заболяване.**
- Има съобщения за бъбречна недостатъчност при някои пациенти, които приемат Прегабалин Mylan Pharma. Ако забележите намалено уриниране, докато приемате Прегабалин Mylan Pharma, трябва да съобщите на Вашия лекар, тъй като спирането на лекарството може да подобри това състояние.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептични лекарства като Прегабалин Mylan Pharma, са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако се появят такива мисли, незабавно се обърнете към Вашия лекар.
- Когато Прегабалин Mylan Pharma се приема с други лекарства, които могат да причинят запек (като някои видове болкоуспокоителни), възможно е да настъпят някои

стомашно-чревни проблеми (напр. запек, запушване или парализа на червата).  
Информирайте Вашия лекар, ако получите запек, особено ако сте предразположени към този проблем.

- Преди да приемете това лекарство трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте страдали от алкохолизъм или някаква лекарствена злоупотреба или зависимост. Не приемайте повече лекарство от предписаното.
- Съобщени са случаи на конвулсии по време на прием на Прегабалин Mylan Pharma или скоро след прекратяване на приема на Прегабалин Mylan Pharma. Ако получите конвулсия, съобщете незабавно на Вашия лекар.
- Съобщени са случаи на нарушение на мозъчната функция (енцефалопатия) при някои пациенти, приемащи Прегабалин Mylan Pharma и страдащи и от други заболявания. Уведомете Вашия лекар, ако имате анамнеза за някакви сериозни заболявания, включително чернодробно или бъбречно заболяване.

#### **Деца и юноши**

Безопасността и ефикасността при деца и юноши (на възраст под 18 години) не са установени и поради това прегабалин не трябва да се използва в тази възрастова група.

#### **Други лекарства и Прегабалин Mylan Pharma**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Прегабалин Mylan Pharma и някои други лекарства могат да си влияят едно на друго (взаимодействие). Когато се приема с определени други лекарства, Прегабалин Mylan Pharma може да засили нежеланите реакции наблюдавани при тези лекарства, включително дихателна недостатъчност и кома. Степента на виене на свят, сънливост и намалена концентрация могат да нараснат, ако Прегабалин Mylan Pharma се взема заедно с лекарства, съдържащи:

- Оксикодон – (използван като средство против болки)
- Лоразепам – (използван за лечение на тревожност)
- Алкохол

Прегабалин Mylan Pharma може да бъде приеман с перорални контрацептиви.

#### **Прегабалин Mylan Pharma с храна, напитки и алкохол**

Капсулите Прегабалин Mylan Pharma могат да бъдат приемани със или без храна. Препоръчва се да не се пие алкохол, докато приемате Прегабалин Mylan Pharma .

#### **Бременност и кърмене**

Прегабалин Mylan Pharma не трябва да бъде вземан по време на бременност или кърмене, освен ако Вашият лекар не Ви е казал друго. Жени с детероден потенциал е необходимо да използват ефикасни противозачатъчни средства. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### **Шофиране и работа с машини**

Прегабалин Mylan Pharma може да предизвика замаяност, сънливост и намалена концентрация. Не трябва да шофирате, да работите със сложни машини или да се включвате в други потенциално рискови дейности, докато не разберете дали това лекарство не засяга Вашата способност да извършвате тези дейности.

### **3. Как да приемате Прегабалин Mylan Pharma**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи каква доза е подходяща за Вас.

Прегабалин Mylan Pharma е предназначен само за перорално приложение.

### **Периферна и централна невропатна болка, епилепсия или генерализирано тревожно разстройство:**

- Вземайте толкова капсули, колкото Ви е назначил Вашият лекар.
- Дозата, подходяща за Вас и Вашето състояние, обичайно ще бъде между 150 mg и 600 mg всеки ден.
- Вашият лекар ще Ви каже да вземате Прегабалин Mylan Pharma или два пъти или три пъти дневно. При двукратен прием вземайте Прегабалин Mylan Pharma всеки ден сутрин и вечер приблизително по едно и също време. При трикратен прием вземайте Прегабалин Mylan Pharma всеки ден сутрин, следобед и вечер приблизително по едно и също време.

Ако имате усещането, че ефектът на Прегабалин Mylan Pharma е прекалено силен или прекалено слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пациент в старческа възраст (над 65 години) трябва да вземате Прегабалин Mylan Pharma по обичайния начин освен, ако имате проблеми с бъбреците.

Вашият лекар може да Ви предпише различна схема на дозиране и/или доза, ако имате проблеми с бъбреците.

Поглъщайте капсулата цяла с вода.

Продължавайте да вземате Прегабалин Mylan Pharma, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Прегабалин Mylan Pharma**

Незабавно се обадете на Вашия лекар или отидете до най-близкото болнично спешно отделение. Вземете опаковката или бутилката от капсули Прегабалин Mylan Pharma с Вас. Може да се почувствате сънливи, объркани, превъзбудени или неспокойни в резултат от приема на повече от необходимата доза Прегабалин Mylan Pharma.

### **Ако сте пропуснали да приемете Прегабалин Mylan Pharma**

Важно е да вземате вашите капсули Прегабалин Mylan Pharma редовно по едно и също време всеки ден. Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага щом си спомните, освен ако не е дошло време за Вашата следваща доза. В този случай просто продължете със следващата доза по обичайния начин. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Прегабалин Mylan Pharma**

Не спирайте да вземате Прегабалин Mylan Pharma, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това. Спирането на лечението трябва да стане постепенно в продължение на поне една седмица

Вие трябва да знаете, че след спиране на дългосрочно или краткосрочно лечение с Прегабалин Mylan Pharma може да изпитате определени нежелани реакции. Те включват проблеми със съня, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипоподобни симптоми, конвулсии, нервност, депресия, болка, потене и виене на свят. Тези симптоми могат да се проявят по-често или тежко, ако сте приемали Прегабалин Mylan Pharma за по-продължителен период от време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души**

- Замаяност, сънливост, главоболие

##### **Чести: могат да засегнат до 1 на 100 души**

- Повишен апетит
- Приповдигнато настроение, обърканост, дезориентация, намален сексуален интерес, раздразнителност
- Нарушения на вниманието, непохватност, нарушения на паметта, загуба на памет, треперене, затруднения при говорене, мравучкане, изтръпване, седиране, летаргия, безсъние, умора, необичайно усещане
- Замъглено зрение, двойно виждане
- Световъртеж, проблеми с равновесието, падане
- Сухота в устата, запек, повръщане, образуване на газове, диария, гадене, подуване на корема
- Затруднена ерекция
- Подуване на тялото, включително крайниците
- Опиянение, нарушения в походката
- Натрупване на телесно тегло
- Мускулни крампи, болка в ставите, болки в гърба, болки в крайниците
- Възпалено гърло

##### **Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души**

- Загуба на апетит, загуба на тегло, ниска кръвна захар, висока кръвна захар.
- Промяна на възприятието за самия себе си, безпокойство, депресия, възбуда, промени в настроението, затруднение при намирането на думи, халюцинации, патологични сънища, пристъпи на паника, апатия, агресия, приповдигнато настроение, умствено нарушение, затруднено мислене, повишен сексуален интерес, проблеми със сексуалната функция, включително невъзможност за достигане на оргазъм, забавена еякулация.
- Промени в зрението, необичайно движение на очите, промени в зрението, включително тунелно зрение, проблисъци от светлина, конвулсивни движения, потиснати рефлексии, повишена активност, виене на свят при ставане, повишена кожна чувствителност, загуба на вкус, парене, треперене при движение, потиснато съзнание, загуба на съзнание, припадък, повишена чувствителност към шум, общо неразположение
- Сухота в очите, подуване на очите, болки в очите, слабост в очите, насълзяване, дразнене на очите
- Нарушения на сърдечния ритъм, ускорена сърдечна честота, ниско кръвно налягане, високо кръвно налягане, промени в сърдечния ритъм, сърдечна недостатъчност
- Зачервяване, горещи вълни
- Затруднено дишане, сух нос, запушване на носа
- Повишено слюнообразуване, парене в сърдечната област, изтръпване на устните, повишена температура
- Изпотяване, обрив, студени тръпки
- Мускулни потрепвания, подуване на ставите, мускулна скованост, болка, включително мускулна болка, болки във врата.
- Болки в гърдата
- Затруднено или болезнено уриниране, незадържане на урината
- Слабост, жажда, стягане в гърдния кош
- Промени в резултатите от кръвни и чернодробни изследвания (повишена креатинин фосфокиназа, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза,

намален брой на тромбоцитите, неутропения, повишаване на креатинина в кръвта, понижаване на стойностите на калий в кръвта).

- Свръхчувствителност, подуване на лицето, сърбеж, уртикария, хрема, кървене от носа, кашлица, хъркане.
- Болезнена менструация.
- Студени длани и стъпала

#### **Редки: могат да засегнат до 1 на 1000 души**

- Променено обоняние, , нестабилно зрение, променено възприятие за дълбочина, зрителна яркост, загуба на зрение.
- Разширени зеници, кривогледство
- Студена пот, стягане в гърлото, подуване на езика.
- Възпаление на панкреаса
- Затруднено преглъщане
- Забавено или ограничено движение на тялото
- Затруднение при писане
- Повишено количество течност в корема
- Течност в белите дробове
- Гърчове
- Промени в записа на електрическата активност на сърцето (ЕКГ), съответстващи на смущения в сърдечния ритъм
- Мускулно увреждане
- Секреция от гърдите, необичайно увеличение на гърдите, увеличаване на гърдите при мъже
- Прекъсване на менструалния цикъл
- Бъбречна недостатъчност, намалено количество на урината, задръжка на урина.
- Понижаване на броя на белите кръвни клетки
- Неадекватно поведение
- Алергични реакции (които могат да включват затруднено дишане, възпаление на очите (кератит) и сериозна кожна реакция, която се характеризира с обрив, мехури, лющене на кожата и болка).

**Ако имате оток на лицето или езика, или ако кожата Ви се зачерви и започнат да се появяват мехури или лющене, трябва незабавно да потърсите консултация с лекар.**

Определени нежелани реакции, като сънливост, могат да бъдат по-чести, тъй като пациенти с гръбначномозъчна травма могат да приемат и други лекарства за лечение, например на болката или мускулния спазъм, които имат подобни на прегабалин нежелани реакции и тежестта на тези реакции може да нарасне, когато лекарствата се приемат едновременно.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка, нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Прегабалин Mylan Pharma**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

*Блистер:* Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

*Бутилка:* Съхранявайте бутилката добре затворена за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Прегабалин Mylan Pharma

Активното вещество е прегабалин. Всяка твърда капсула съдържа 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg или 300 mg прегабалин.

Другите съставки са: хидроксипропил целулоза, царевично нишесте, талк, желатин, титанов диоксид (E171), натриев лаурилсулфат, черно мастило (което съдържа шеллак, черен железен оксид (E172), макрогол, калиев хидроксид и концентриран амоняк), жълт железен оксид (E172) и еритрозин (E127).

### Как изглежда Прегабалин Mylan Pharma и какво съдържа опаковката

Твърди капсули.

Прегабалин Mylan Pharma 25 mg твърди капсули	Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB25</b> .  Предлага се в блистери, съдържащи 14, 21, 56, 84 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 56 x 1, 84 x 1 и 100 x 1 капсула.
Прегабалин Mylan Pharma 50 mg твърди капсули	Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на тъмна праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB50</b> .  Предлага се в блистери, съдържащи 14, 21, 56, 84 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 капсула.
Прегабалин Mylan Pharma 75 mg твърди капсули	Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и непрозрачно тяло с цвят на светла праскова, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB75</b> .  Предлага се в блистери, съдържащи 14, 56 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 14 x 1, 56 x 1 и 100 x 1 капсула и в бутилки, съдържащи 200 капсули.

<p>Превабалин Mylan Pharma 100 mg твърди капсули</p>	<p>Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на тъмна праскова и непрозрачно тяло с цвят на тъмна праскова, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB100</b>.</p> <p>Предлага се в блистери, съдържащи 21, 84 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 капсула.</p>
<p>Превабалин Mylan Pharma 150 mg твърди капсули</p>	<p>Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB150</b>.</p> <p>Предлага се в блистери, съдържащи 14, 56 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 14 x 1, 56 x 1 и 100 x 1 капсули и в бутилки, съдържащи 200 капсули.</p>
<p>Превабалин Mylan Pharma 200 mg твърди капсули</p>	<p>Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и непрозрачно тяло, с цвят на светла праскова, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB200</b>.</p> <p>Предлага се в блистери, съдържащи 14, 84 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 84 x 1 и 100 x 1 капсула.</p>
<p>Превабалин Mylan Pharma 225 mg твърди капсули</p>	<p>Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на тъмна праскова и непрозрачно тяло, с цвят на тъмна праскова, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB225</b>.</p> <p>Предлага се в блистери, съдържащи 14, 56 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 56 x 1 и 100 x 1 капсула.</p>
<p>Превабалин Mylan Pharma 300 mg твърди капсули</p>	<p>Твърда желатинова капсула, с непрозрачно капаче с цвят на светла праскова и бяло непрозрачно тяло, съдържаща бял до почти бял прах. Върху капачето и тялото на капсулата с черно мастило е отпечатано <b>MYLAN</b> над <b>PB300</b>.</p> <p>Предлага се в блистери, съдържащи 14, 56 и 100 капсули и в перфорирани еднодозови блистери, съдържащи 56 x 1 и 100 x 1 капсула и в бутилки, съдържащи 200 капсули.</p>

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба:**

Generics [UK] Limited,  
Station Close, Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Великобритания

**Производител:**

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, 2900, Унгария

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ирландия

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Холандия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 026586100

**Lietuva**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(Jungtinė Karalystė)

**България**

Ljubomir Marcov  
Тел.: +359 2 9620948 / +359 2 9620931

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 26586185  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 274 770 201

**Magyarország**

Mylan Kft.  
Tel: + 36 1 318 7160

**Danmark**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205/ +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49 6151 95 12 0

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 33 299 7080

**Eesti**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(Ühendkuningriik)

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410/ +30 694 947 0670

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals S.L.  
Tel: + 34 933 786 448

**Polska**

Mylan Sp.z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 26

**Hrvatska**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 233 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.

**Slovenija**

Mylan d.o.o.

Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð )

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(Lielbritānija )

Tel: + 386 1 230 79 22

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: + 421 2 326 04 910/ +421 917 206 274

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.