

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016 0058
Разрешение №	B6/M7, M8-5 6898
Обречение №	06.12.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прегабин 150 mg твърди капсули
Pregabin 150 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg прегабалин (*pregabalin*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа също 35,6 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Твърди желатинови капсули размер „2“ с непрозрачно бяло капаче и тяло, пълни с бял прах, с надпис от черно мастило „150“ върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатична болка

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

Епилепсия

Прегабин е показан като добавъчно лечение при възрастни с парциални пристъпи с или без вторична генерализация.

Генерализирано тревожно разстройство

Прегабин 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.

Невропатична болка

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден, разделени 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, разделени 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 преценявана редовно.

Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта, дневната доза може да бъде увеличена до 300 mg - 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

В съответствие с настоящата клинична практика, ако лечението с прегабалин трябва да бъде прекратено се препоръчва това да стане постепенно в рамките на минимум 1 седмица (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 правопрпорционален на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2) намаляването на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да бъде индивидуализирано в съответствие с креатининовия клирънс (CL_{cr}), както е посочено в Таблица 1, като се прилага следната формула:

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

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 се приеме допълнителна доза (вж. Таблица 1).

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

Креатинов клирънс (CL _{cr}) (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



ТПД – Разделени в три приема

ДПД – Разделени в два приема

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

† Допълнителната доза е еднократна

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Прегабин при деца под 12-годишна възраст и юноши (12-18-годишна възраст) не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст (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

Прегабин може да се приема с или без храна.

Прегабин е само за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към прегабалин или към някои 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 антидиабетичните 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, лечението с прегабалин трябва да бъде прекратено 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 по-малко случаи при продължително прилагане. При клиничните проучвания, където са проведени офталмологични изследвания, честотата на зрителната острота и промени в зрителното поле е по-



голяма при пациентите лекувани с прегабалин, отколкото 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 лечението с прегабалин показва обратимостта на тези нежелани лекарствени реакции.

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, грипopodobни симптоми, нервност, депресия, болка, конвулсии, хиперхидроза и замаяване. 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.

Липсват данни за честотата и тежестта на симптомите на отнемане в зависимост от продължителността на употребата и дозата на прегабалин при прекратяването на дългосрочно лечение.

Застойна сърдечна дейност

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 гръбначно-мозъчна травма

При лечението на централна невропатна болка в резултат на гръбначно мозъчна травма е била увеличена честота на нежеланите реакции като цяло и на нежеланите реакции свързани с централната нервна система и особено сънливостта. Това може да се обясни с адитивния ефект дължащ се на съпътстващите лекарствени продукти (напр. анти-спастични агенти) необходими за лечение на 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 гастро-интестинален тракт

Има постмаркетингови съобщения за събития свързани с намалена функция на долния гастро-интестинален 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).

Възможност за злоупотреба

Съобщавани са случаи на злоупотреба. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества и пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на злоупотреба с прегабалин.

Енцефалопатия

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

Непоносимост към лактоза

Прегабалин съдържа безводна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

Съответно, *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 антидиабетични 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.

Етанол, лоразепам, оксикодон

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 ЦНС. Прегабалин вероятно има адитивно действие върху нарушенията на познавателната и двигателната функции 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 възможния 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.

Прегабин не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост (ако ползата за майката категорично надхвърля потенциалния риск за фетуса).

Кърмене

Не е установено дали прегабалин се екскретира в кърмата, той обаче се установява в майчиното мляко при плъхове. Това е достатъчно основание за да не се препоръчва кърмене по време на лечение с прегабалин.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на прегабалин върху женския фертилитет.

В клинични проучвания за оценка ефекта на прегабалин върху подвижността на сперматозоидите проведени със здрави мъже доброволци експонирани с прегабалин при доза от 600 mg/ml дневно, за период от 3 месеца, не са установени 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

Прегабин може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Прегабин е възможно да причини замаяност и/или сънливост, което 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 установи влиянието на този лекарствен продукт върху пациента.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Клиничната програма на прегабалин е включвала над 8900 пациенти, които са 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.

В долната таблица са изброени по класове и честота всички нежелани лекарствени реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо и при повече от един пациент.

Използвана е класификация на нежеланите лекарствени реакции по честота и системно-органни класове по MedDRA конвенцията.

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), 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 гръбначно-мозъчна 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 включени като: „С неизвестна честота“ на *Italic* в списъка по-долу.

Системно-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации Нечести	Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система Редки	Неутропения
Нарушения на имунната система С неизвестна честота	<i>Свръхчувствителност, ангиоедем, алергична реакция</i>
Нарушения на метаболизма и храненето Чести Нечести	Засилване на апетита Анорексия, хипогликемия
Психични нарушения Чести	Еуфорично настроение, обърканост, раздразнителност, намалено либидо, дезориентация, безсъние
Нечести	Халюцинация, паническа атака, безпокойство, възбуда, депресия, потискащо настроение, промени в настроението, деперсонализация, трудно намиране на думи, патологични сънища, повишено либидо, аноргазмия, апатия
Редки	Невъздържаност, повишено настроение



С неизвестна честота	<i>Агресия</i>
Нарушения на нервната система Много чести	Замаяност, сънливост
Чести	Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, седиране, нарушено равновесие, летаргия, главоболие
Нечести	Синкоп, ступор, миоклонус, повишена психомоторна активност, агезия, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, говорно нарушение, хипорефлексия, хипоестезия, амнезия, хиперестезия, чувство на парене
Редки	Хипокинезия, паросмия, дисграфия
С неизвестна честота	<i>Загуба на съзнание, умствено увреждане, конвулсии, общо неразположение</i>
Нарушения на очите Чести	Замъглено зрение, диплопия
Нечести	Зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астиопия, сухота в очите, повишена лакримация
Редки	Загуба на периферно зрение, осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, фотопсия, дразнене в очите, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
С неизвестна честота	<i>Загуба на зрение, кератит</i>
Нарушения на ухото и лабиринта Чести	Световъртеж
Нечести	Хиперакузис
Сърдечни нарушения Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен
Редки	Синусова тахикардия, синусова брадикардия, синусова аритмия
С неизвестна честота	<i>Застойна сърдечна недостатъчност, удължаване на QT интервала</i>



Съдови нарушения Нечести	Зачервяване, горещи вълни, хипотония, хипертония
Редки	Студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Нечести	Диспнея, сухота в носа
Редки	Епистаксис, стягане в гърлото, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане
С неизвестна честота	<i>Белодробен оток</i>
Стомашно-чревни нарушения Чести	Повръщане, сухота в устата, запек, флатуленция
Нечести	Подуване на корема, гастро-езофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестензия на устната кухина
Редки	Асцит, панкреатит, дисфагия, гадене
С неизвестна честота	<i>Подуване на езика, диария, гадене</i>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нечести	Папулозен обрив, хиперхидроза
Редки	Уртикария, студена пот
С неизвестна честота	<i>Синдром на Stevens Johnson, сърбеж</i>
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан Нечести	Мускулни потрепвания, подуване на ставите, мускулни крампи, миалгия, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза, цервикален спазъм, болки във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести	Инконтиненция на урината, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия
С неизвестна честота	<i>Ретенция на урината</i>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести	Ерекtilна дисфункция



Нечести	Забавена еякулация, сексуална дисфункция
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, болки в гърдата, дисменорея, уголемяване на гърдите
С неизвестна честота	<i>Гинекомастия</i>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Нарушена походка, чувство за опиянение, уморяемост, периферни отоци, едем
Нечести	Падане, стягане в гърдите, астения, жажда, болка, необичайно усещане, студени тръпки
Редки	Генерализиран оток, пирексия
С неизвестна честота	<i>Оток на лицето</i>
Изследвания	
Чести	Увеличаване на теглото
Нечести	Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, намаление на броя на тромбоцитите
Редки	Повишение на кръвната захар, понижение на калия в кръвта, понижение на броя на левкоцитите, повишение на креатинина в кръвта, загуба на телесно тегло

При някои пациенти са наблюдавани симптоми на отнемане след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Споменати са следните реакции: 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.

Липсват данни за честотата и тежестта на симптомите на отнемане в зависимост от продължителността на употреба и дозата на прегабалин при прекратяване на дългосрочно лечение с прегабалин.

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. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. Дамян Груев 8, София 1303
тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

При предозиране на прегабалин до 15g няма съобщения за неочаквани нежелани лекарствени реакции.

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

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 (α_2 - δ белтък) на волтаж – зависимите калциеви канали в централната нервна система.

Клиничен опит

Невропатна болка

Ефективността е доказана в изпитванията при диабетна невропатия, постхерпетична невралгия и гръбначно-мозъчна 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 невропатична 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 двукратен (ДПД) или трикратен (ТПД) дневен 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.

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

Прегабалин е проучен при едно контролирано клинично проучване с продължителност 56 седмици, с приложение двукратно дневно (ВІD). 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 (шест) контролирани клинични изпитвания с продължителност 8 (осем) седмици и едно дългосрочно проучване за превенция на рецидив с двойно-сляпа фаза на превенция на рецидива с продължителност от 6 (шест) месеца.

Облекчаване 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 зрителната 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 при 11,7% от лекуваните с плацебо пациенти. Фундоскопски промени са наблюдавани при 1,7% от лекуваните с прегабалин и при 1,2% 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 понижаване на C_{max} с около 25-30% и забавяне на t_{max} до приблизително 2,5 часа. Приемът на прегабалин с храна 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 привидния обем на разпределение на прегабалин след перорално приложение е приблизително 0,56 l/kg . Прегабалин 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 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 рацемация на S- анантиомера 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 бъбречния клирънс на прегабалин са правопрпорционални 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.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пол

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

Бъбречно увреждане

Клирънсът на прегабалин е правопрпорционален 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 главния 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 ексcretира



предимно в непроменен вид в урината, нарушената чернодробна функция не би трябвало да променя значимо плазмените концентрации на прегабалин.

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).

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 на прегабалин ≥ 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 и зайци. Фетална токсичност при плъхове и зайци е настъпила само при експозиции надхвърлящи значително тези 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 са с малка или нямат клинична значимост.

Прегабалин не е генотоксичен въз основа на резултати от серия *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 препоръчителна 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 растежа на разгонване са били наблюдавани при експозиция, надхвърляща 5 пъти тази при хора. Редизиран 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

Безводна лактоза

Царевично нишесте

Талк

Колоиден безводен силициев диоксид

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачен PVC/ PE/PVDC алуминиев блистер съдържащ 14 броя капсули.

Видове опаковки:

Опаковка с 56 капсули, съдържаща 4 блистера.

Опаковка с 14 капсули, съдържаща 1 блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. Околовръстен път № 36
София 1415, България
tel. +359 2 962 62 80
fax. +359 2 962 90 36
e-mail: info@nobelpharma.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160057

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

Дата на първо разрешаване: 12.02.2016 г.
Дата на подновяване: 21.01.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2021 г.

