

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Прагиола 25 mg твърди капсули
Прагиола 50 mg твърди капсули
Прагиола 75 mg твърди капсули
Прагиола 100 mg твърди капсули
Прагиола 150 mg твърди капсули
Прагиола 200 mg твърди капсули
Прагиола 225 mg твърди капсули
Прагиола 300 mg твърди капсули

Pragiola 25 mg hard capsules
Pragiola 50 mg hard capsules
Pragiola 75 mg hard capsules
Pragiola 100 mg hard capsules
Pragiola 150 mg hard capsules
Pragiola 200 mg hard capsules
Pragiola 225 mg hard capsules
Pragiola 300 mg hard capsules

| | |
|--|-------------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20150158/59/60/61/62/63/64/65 |
| Разрешение № | BG/HA/MP-, 46334-4 |
| Одобрение № | 03-07-2019 |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg или 300 mg прегабалин /pregabalin/.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

25 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с бял цвят, капачката на капсулата е с бял цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P25. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 13,8 – 14,8 mm.

50 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с бял цвят, капачката на капсулата е ярко жълт цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P50. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 15,3 – 16,2 mm.

75 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с кафеникаво-жълт цвят, капачката на капсулата е с кафеникаво-жълт цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P75. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 13,8 – 14,8 mm.

100 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с червеникаво-кафяв цвят, капачката на капсулата е с червеникаво-кафяв цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с бяло означение P100. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 15,3 – 16,2 mm.

150 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с бял цвят, капачката на капсулата е с жълтеникаво кафяв цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P150. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 17,2 – 18,2 mm.

200 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с кафяв цвят, капачката на капсулата е с кафяв цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P200. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 18,7 – 19,8 mm.



225 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с бял цвят, капачката на капсулата е с кафяв цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с черено означение P225. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 18,7 – 19,8 mm.

300 mg твърди капсули: Тялото на капсулата е с бял цвят, капачката на капсулата е с тъмно кафяв цвят. Върху капачката на капсулата е отпечатано с бяло означение P300. Съдържанието на капсулата е бял до почти бял прах. Дължина на капсулата: 20,0 – 22,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатна болка

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

Епилепсия

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

Генерализирано тревожно разстройство

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Невропатна болка

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

Епилепсия

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

Генерализирано тревожно разстройство

Дозовият интервал е от 150 до 600 mg на ден, разпределени в два или три приема. Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно. Лечението с прегабалин може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. След една допълнителна седмица дозата може да бъде увеличена до 450 mg на ден. Максималната доза от 600 mg на ден може да бъде достигната след още една допълнителна седмица.

Прекратяване на лечението с прегабалин

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

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:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1.23 \times [40 - \text{възраст (година)}] \times \text{тегло (kg)}}{\text{серумен креатинин} (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ за жени})$$

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 _{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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Старческа възраст

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

Начин на приложение

Прагиола може да се присма със или без храна.

Прагиола е само за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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. анти-спастични агенти), необходими за това състояние. Това трябва да се има предвид, когато прегабалин се предписва за това състояние.

Суицидна идеация и поведение

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

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, карбамазелин, валпроева киселина, ламотригин, габапентин, лоразепам, оксикодон или етанол. Популяционен 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 централна 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.

Прагиола не трябва да бъде използвана 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 (виж точка 5.2). Ефектът на прегабалин върху новородени / бебета е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението с прегабалин като се вземе 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 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

Прагиола може да повлияе в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Прагиола 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

Обобщение на профила на безопасност

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

Таблично изброени нежелани 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) всички нежелани лекарствени реакции, които са настъпили с честота, по-голяма от плацебо и при повече от един пациент. Във всяко групиране по честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение сериозността.

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

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

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

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции на прегабалин

| Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции |
|---|---|
| Инфекции и инфестации | |
| Чести | Назофарингит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| Нечести | Неутропения |
| Нарушения на имунната система | |
| Нечести | <i>Свръхчувствителност</i> |
| Редки | <i>Ангиоедем, алергична реакция</i> |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| Чести | Засилване на апетита |
| Нечести | Анорексия, хипогликемия |
| Психични нарушения | |
| Чести | Еуфорично настроение, обърканост, раздразнимост, дезориентация, безсъние, намалено либидо |
| Нечести | Халюцинация, паническа атака безпокойство, възбуда, депресия, |



| Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции |
|--|---|
| Редки | потиснато настроение, приповдигнато настроение, <i>агресия</i> , промени в настроението, деперсонализация, трудно намиране на думи, патологични сънища, повишено либидо, аноргазмия, апатия |
| Нарушения на нервната система | Невъздържаност |
| Много чести | Замаяност, сънливост, главоболие |
| Чести | Атаксия, нарушена координация, тремор, дизартрия, амнезия, нарушения на паметта, нарушения на вниманието, парестезии, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия |
| Нечести | Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , повишена психомоторна активност, дискинезия, замаяност при изправяне, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно разстройство, <i>умствено увреждане</i> , говорно нарушение, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агезия, <i>общо неразположение</i> |
| Редки | <i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия |
| Нарушения на очите | |
| Чести | Замъглено зрение, диплопия |
| Нечести | Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, понижена зрителна острота, болки в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, дразнене в очите |
| Редки | <i>Загуба на зрение</i> , кератит, осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите |
| Нарушения на ухото и лабиринта | |
| Чести | Световъртеж |
| Нечести | Хиперакузис |
| Сърдечни нарушения | |
| Нечести | Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, <i>конгестивна сърдечна недостатъчност</i> |
| Редки | <i>Удължаване на QT-интервала</i> , синусова тахикардия, синусова аритмия |
| Съдови нарушения | |
| Нечести | Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Нечести | Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа |
| Редки | <i>Белодробен оток</i> , стягане в гърлото |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Чести | Повръщане, <i>гадене</i> , запек, <i>диария</i> , флатуленция, подуване на корема, сухота в устата |
| Нечести | Гастроезофагеален рефлукс, повишено слюноотделяне, хипоестезия на устната кухина |
| Редки | Асцит, панкреатит, <i>подуване на езика</i> , дисфагия |
| Хепатобилиарни нарушения | |
| Нечести | Повишени стойности на чернодробните ензими* |
| Редки | Жълтеница |
| Много редки | Чернодробна недостатъчност, хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Нечести | Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>пруритус</i> |
| Редки | <i>Синдром на Stevens-Johnson</i> , студена пот |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| Чести | Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайниците |



| Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции |
|---|---|
| Нечести | цервикален спазъм Подуване на ставите, миалгия, мускулни потрепвания, болки във врата, мускулна скованост |
| Редки | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | |
| Нечести | Инконтиненция на урината, дизурия |
| Редки | Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>ретенция на урина</i> |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | |
| Чести | Еректилна дисфункция |
| Нечести | Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болки в гърдата |
| Редки | Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, гинекомастия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |
| Чести | Периферни отоци, едем, нарушена походка, падане, чувство за опиянение, необичайно усещане, умореност |
| Нечести | Генерализиран оток, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, треска, жажда, студени тръпки, астения |
| Изследвания | |
| Чести | Увеличаване на телесното тегло |
| Нечести | Повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на кръвната захар, намаление на броя на тромбоцитите, увеличение на креатинина в кръвта, намамление на калия в кръвта, намаляване на телесното тегло |
| Редки | Понижение на броя на левкоцитите |

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

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 в три педиатрични проучвания при пациенти с парциални пристъпи със или без вторична генерализация (12-седмично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти с парциални пристъпи, n = 295; фармакокинетични и проучване за поносимост, n=65; и 1-годишно отворено проучване, последващо проучване за безопасност, n = 54) е сходен с този, наблюдаван при възрастни пациенти с епилепсия. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 12-седмично изпитване с лечение с прегабалин, са сънливост, пирексия, инфекция на горните дихателни пътища, повишен апетит, повишаване на теглото и назофарингит (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

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



4.9 Предозиране

Симптоми

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

Получени са съобщения и за припадъци.

В редки случаи са докладвани случаи на кома.

Поведение при предозиране

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

Адювантна терапия



Прегабалин е проучен в 3 контролирани клинични изпитвания с продължителност 12 седмици при дозиране ДПД или ТПД. 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 Седмица 1.

Педиатрична популация

Не е установена ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнително лечение за епилепсия при деца под 12-годишна възраст и юноши. Нежеланите реакции, наблюдавани при фармакокинетично клинично изпитване и клинично изпитване на поносимостта с участието на пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години ($n = 65$) с парциални пристъпи, са сходни с тези, наблюдавани при възрастни. Резултати от 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при 295 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 16 години, проведено с цел оценка на ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за лечение на парциални пристъпи, и 1-годишно отворено проучване на безопасността при 54 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години с епилепсия показват, че нежеланите реакции пирексия и инфекции на горните дихателни пътища са наблюдавани по-често, отколкото при възрастни пациенти с епилепсия (виж точки 4.2, 4.8 и 5.2).

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

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

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

Генерализирано тревожно разстройство

Прегабалин е проучен в 6 контролирани 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 (HAM-A), е било наблюдавано до края на Седмица 1.

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 HAM-A 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 понижаване 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 протеини.

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 (възrastови групи: 1 до 23 месеца; от 2 до 6 години, от 7 до 11 години и от 12 до 16 години) при дози от 2,5mg, 5mg, 10mg и 15 mg/kg/ден при клинични проучвания за проследяване на фармакокинетиката и поносимостта.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, най-общо - времето за достигане на пикова плазмена концентрация е била сходна в цялата възрастна група и е настъпила от 0,5 часа до 2 часа след приложението.

Стах и AUC параметри на прегабалин се увеличават линейно с увеличаване на дозата в рамките на всяка възрастна група. AUC е по-ниска с 30% при деца с тегло под 30 kg поради адаптиран към телесното тегло повишен клирънс с 43% при тези пациенти, в сравнение с пациенти с тегло ≥ 30 kg.

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

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че креатининовият клирънс е значителен фактор за пероралния клирънс на прегабалин, телесното тегло е значителен фактор за обема на разпределение на прегабалин и тези отношения са сходни при педиатрични и възрастни пациенти.

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

Старческа възраст

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

Фармакокинетиката на 150 mg прегабалин, давани на всеки 12 часа (300 mg дневна доза) е оценява при 10 кърмещи жени, при които раждането е било преди поне 12 седмици. Кърменето има слабо влияние или не оказва такова върху фармакокинетиката на прегабалин. Прегабалин се екскретира в кърмата при средни стационарни концентрации приблизително 76% от тези в плазмата на майката. Очакваната доза за кърмачета от кърмата (ако приемем, че средната консумация на мляко е 150 ml/kg / ден) на жени, приемащи 300 mg / ден или максималната доза от 600 mg / ден ще бъде 0,31 или респективно 0,62 ml/kg / ден. Тези очаквани дози са приблизително 7% от общата дневна доза на майката върху основа на ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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



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:

Прежелатинизирано царевично нишесте
Талк (E553b)

Капсулна обвивка:

25 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Черно мастило за отпечатване (шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропилен гликол (E1520))

50 mg, 75 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Жълт железен оксид (E172)

Черно мастило за отпечатване (шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропилен гликол (E1520))



100 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Червен железен оксид (E172)

Бяло печатарско мастило (шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), калиев хидроксид (E525), титанов диоксид (E171))

150 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черно мастило за отпечатване (шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропилен гликол (E1520))

200 mg, 225 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Черно мастило за отпечатване (шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропилен гликол (E1520))

300 mg твърди капсули

Титанов диоксид (E171)

Желатин (E441)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Бяло печатарско мастило (шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), калиев хидроксид (E525), титанов диоксид (E171))

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 или 100 твърди капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20150158 – Паргиола 25 mg
Reg.№: 20150159 – Паргиола 50 mg
Reg.№: 20150160 – Паргиола 75 mg
Reg.№: 20150161 – Паргиола 100 mg
Reg.№: 20150162 – Паргиола 150 mg
Reg.№: 20150163 – Паргиола 200 mg
Reg.№: 20150164 – Паргиола 225 mg
Reg.№: 20150165 – Паргиола 300 mg

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

Дата на първо разрешаване: 25.05.2015

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

