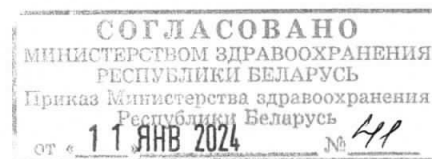


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ренейра, 75 мг, капсулы,
Ренейра, 150 мг, капсулы.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Ренейра, 75 мг, капсулы:

Каждая капсула содержит 75 мг прегабалина.

Ренейра, 150 мг, капсулы:

Каждая капсула содержит 150 мг прегабалина.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ренейра, 75 мг, капсулы:

Капсулы с непрозрачной коричневатой-розовой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

Ренейра, 150 мг, капсулы:

Капсулы с непрозрачной белой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нейропатическая боль

Лекарственный препарат Ренейра показан для лечения периферической и центральной нейропатической боли у взрослых.

Эпилепсия

Лекарственный препарат Ренейра показан к применению в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Генерализованное тревожное расстройство

Лекарственный препарат Ренейра показан для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема.

Нейропатическая боль

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости лекарственного средства доза может быть увеличена через 3-7 дней до 300 мг в сутки, а в случае необходимости до максимальной дозы 600 мг в сутки спустя еще 7 дней.

Эпилепсия

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг в сутки в два или три приема. Исходя из достигнутого эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг в сутки через 1 неделю. Еще через неделю можно увеличить дозу до максимальной, 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

В дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема. Потребность в терапии необходимо регулярно пересматривать.

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг в сутки. Исходя из достигнутого эффекта и переносимости у пациента дозу можно увеличить до 300 мг в сутки через 1 неделю. Еще через

неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки. Еще через неделю можно увеличить дозу до максимальной, 600 мг в сутки.

Отмена прегабалина

В соответствии с текущей клинической практикой, если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется это делать постепенно в течение как минимум 1 недели, независимо от показаний (см. разделы 4.4 и 4.8).

Пациенты с нарушением функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизменном виде. Так как клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2), снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек должно быть определено индивидуально в соответствии с клиренсом креатинина (CL_{Cr}), как показано в Таблице 1, по следующей формуле:

$$CL_{Cr}(\text{мл/мин}) = \frac{1,23 \times (140 - \text{возраст(лет)}) \times \text{масса тела(кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}} \quad (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы гемодиализом (50% препарата за 4 часа). Для пациентов на гемодиализе суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе непосредственно после каждого 4-часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Подбор дозы прегабалина с учетом функции почек

Клиренс креатинина (CL _{Cr}) (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина*		Кратность приема
	Начальная доза, мг/сутки	Максимальная доза, мг/сутки	
>60	150	600	2-3 раза в сутки
>30 – <60	75	300	2-3 раза в сутки
>15 – <30	25 - 50	150	1-2 раза в сутки
< 15	25	75	Один раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Разовая доза+

3 раза в сут. = доза, деленная на три приема

2 раза в сут. = доза, деленная на два приема

* Общую суточную дозу (мг/сутки) следует разделить в соответствии с кратностью приема, чтобы определить мг/дозу

+ Разовая дополнительная доза

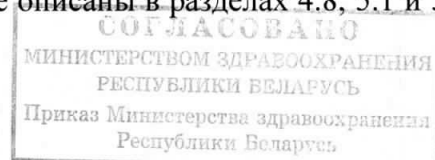
Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность прегабалина у детей до 12 лет и у подростков (12-17 лет) не установлены. Доступные на настоящий момент данные описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, но нельзя дать рекомендаций по режиму дозирования.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)



Пожилым пациентам может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Способ применения

Принимать внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к активной субстанции или вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом

В соответствии с текущей клинической практикой некоторым пациентам с сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств.

Реакции гиперчувствительности

Во время пострегистрационного применения поступали сообщения о случаях реакции гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. Прием прегабалина следует немедленно прекратить при возникновении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, периоральный отек или отек тканей верхних дыхательных путей.

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и нарушение когнитивных функций

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых пациентов. В ходе пострегистрационного применения прегабалина отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность.

Нарушения со стороны органа зрения

В контролируемых исследованиях пациенты, получавшие прегабалин, чаще чем пациенты, получавшие плацебо, сообщали о затуманенности зрения. Эти нарушения в большинстве случаев проходили со временем без прекращения приема препарата. В клинических исследованиях, в которых проводилась офтальмологическая проверка, частота снижения четкости зрения и изменений полей зрения была выше у пациентов, получавших прегабалин, чем у пациентов, получавших плацебо; частота фундоскопических изменений была выше у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 5.2).

При пострегистрационном применении также сообщались нежелательные реакции со стороны органа зрения, включая потерю зрения, затуманенность зрения или другие изменения остроты зрения, многие из которых были преходящими. Отмена прегабалина может способствовать исчезновению или улучшению зрительных симптомов.

Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях почечной недостаточности, и в некоторых случаях отмена прегабалина продемонстрировала обратимость этой нежелательной реакции.

Отмена сопутствующих противосудорожных лекарственных средств

Сведений о возможности отмены сопутствующих противосудорожных средств после достижения контроля судорог на фоне применения прегабалина, с целью монотерапии прегабалином, недостаточно.

Застойная сердечная недостаточность

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о развитии застойной сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших прегабалин. Преимущественно эти реакции отмечались у пожилых пациентов, страдавших нарушениями функции сердца и получавших прегабалин по поводу нейропатии. Поэтому прегабалин должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Нежелательные реакции у пациентов с поражением спинного мозга

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций в целом, нежелательных реакций со стороны ЦНС, особенно сонливости. Это может быть связано с аддитивным эффектом на фоне одновременного применения прегабалина и других лекарственных препаратов (например, антиспастических).

Суицидальные мысли и поведение

Сообщалось о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышенного риска для прегабалина.

Поэтому пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет появления суицидальных мыслей или поведения и рассматривать соответствующее лечение. Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за ними) следует рекомендовать обращаться за медицинской помощью в случае возникновения признаков суицидальных мыслей или поведения.

Снижение функции нижнего отдела желудочно-кишечного тракта

Имеются пострегистрационные сообщения о явлениях, связанных со нарушением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, запор) при сопутствующем применении прегабалина с препаратами, потенциально приводящими к запору, такими как опиоидные обезболивающие средства. Когда предполагается комбинированное применение прегабалина и опиоидных препаратов, можно рассмотреть меры по предупреждению запора (особенно у пациенток женского пола и пожилых пациентов).

Совместное применение с опиоидами

Рекомендуется с осторожностью назначать прегабалин одновременно с опиоидами из-за риска угнетения ЦНС (см. раздел 4.5). В исследовании «случай-контроль» среди потребителей опиоидов те пациенты, которые принимали прегабалин одновременно с опиоидами, имели повышенный риск смерти, связанной с опиоидами, по сравнению с теми, кто применял только опиоиды (скорректированное отношение шансов [aOR], 1,68 [95% ДИ, 1,19 - 2,36]). Данный повышенный риск наблюдался при низких дозах прегабалина (≤ 300 мг, AOR 1,52 [95% ДИ, 1,04–2,22]), а при высоких дозах прегабалина наблюдалась тенденция к увеличению риска (> 300 мг, AOR 2,51 [95 % ДИ 1,24 - 5,06]).

Угнетение дыхания

Сообщалось о случаях тяжелого угнетения дыхания в связи с приемом прегабалина. Пациенты с нарушенной дыхательной функцией, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, пациенты, одновременно принимающие препараты, угнетающие ЦНС, и пожилые люди могут иметь более высокий риск возникновения этой тяжелой нежелательной реакции. Этим пациентам может потребоваться коррекция дозы.

Неправильное применение, потенциал для злоупотребления и зависимость

Прегабалин может вызывать лекарственную зависимость, которая может возникнуть при приеме препарата в терапевтических дозах. Сообщалось о случаях злоупотребления препаратом и его неправильного применения. У пациентов со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе может быть повышен риск неправильного применения прегабалина, злоупотребления препаратом и зависимости от него, поэтому у таких пациентов прегабалин следует применять с осторожностью. До назначения прегабалина следует тщательно оценить риск неправильного применения препарата пациентом, злоупотребления им или развития зависимости.

Пациентов, получающих прегабалин, следует наблюдать на предмет симптомов неправильного применения препарата, злоупотребления им или зависимости от него, таких

как развитие толерантности к препарату, увеличение дозы препарата и поведение, направленное на получение препарата.

Симптомы отмены

В результате отмены прегабалина после длительной или краткосрочной терапии наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих симптомах: бессонница, головная боль, тошнота, тревога, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, потливость и головокружение. Возникновение симптомов отмены после прекращения приема прегабалина может указывать на лекарственную зависимость (см. раздел 4.8). Пациентов следует информировать о возможных симптомах отмены в начале терапии. Если необходимо прекратить прием прегабалина, рекомендуется делать это постепенно в течение как минимум 1 недели независимо от показаний (см. раздел 4.2).

Имеются сообщения о развитии судорог, в т. ч. эпилептического статуса и малых припадков, на фоне применения прегабалина или сразу после окончания терапии.

Что касается отмены долгосрочной терапии прегабалином, имеющиеся данные позволяют предположить, что частота и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы препарата.

Энцефалопатия

Сообщалось о случаях энцефалопатии, преимущественно у пациентов с фоновыми состояниями, предрасполагающими к энцефалопатии.

Женщины детородного возраста/контрацепция

Использование прегабалина в первом триместре беременности может вызвать серьезные врожденные дефекты у будущего ребенка. Прегабалин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери явно превышает потенциальный риск для плода.

Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Были получены сообщения о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих прегабалин, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные нежелательные реакции представляют угрозу для жизни, в том числе приводят к летальному исходу. Пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и рекомендовать тщательно контролировать их появление. Если признаки и симптомы предполагают развитие тяжелых кожных реакций, следует немедленно прекратить применение прегабалина и при необходимости рассмотреть назначение альтернативного лечения.

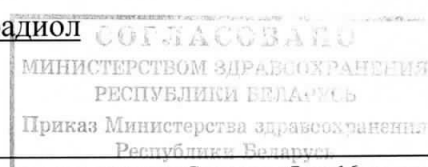
4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку прегабалин в основном выводится почками в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

Соответственно, в исследованиях *in vivo* не наблюдались клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные антидиабетические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол



Применение пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с прегабалином не влияет на равновесную фармакокинетику препаратов.

Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему

Прегабалин может потенцировать эффекты этанола и лоразепама.

При пострегистрационном применении поступали сообщения о дыхательной недостаточности, коме и смерти у пациентов, принимавших прегабалин с опиоидами и/или другими лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС). Предполагается, что прегабалин усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодонам.

Взаимодействие у пожилых пациентов

Не проводилось специальных исследований фармакодинамического взаимодействия у пожилых добровольцев. Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых субъектов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с потенциалом деторождения/контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения (см. раздел 4.4).

Беременность

Данных о применении прегабалина у беременных женщин недостаточно.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Было показано, что прегабалин проникает через плаценту у крыс (см. раздел 5.2). Прегабалин может проникать через плаценту человека.

Не следует использовать лекарственный препарат Ренейра во время беременности, если отсутствует явная необходимость, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери оправдывает риск для плода.

Серьезные врожденные пороки развития

Данные скандинавского обсервационного исследования более 2700 беременных, получавших прегабалин в первом триместре, показали более высокую распространенность серьезных врожденных пороков развития у детей (живых или мертворожденных), подвергшихся воздействию прегабалина, по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию прегабалина (5,9% против 4,1%).

Риск серьезных врожденных пороков развития среди педиатрической популяции, получавшей прегабалин в первом триместре, был несколько выше по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию (скорректированный коэффициент распространенности и 95% доверительный интервал: 1,14 (0,96–1,35)), и по сравнению с популяцией, подвергавшейся воздействию ламотриджина (1,29 (1,01–1,65)) или дулоксетина (1,39 (1,07–1,82)).

Анализ конкретных пороков развития показал повышенный риск пороков развития нервной системы, глаз, орофациальных расщелин, пороков развития мочевыводящих путей и пороков развития половых органов, однако значения были небольшими, а оценки неточными.

Лактация

Прегабалин проникает в грудное молоко у женщин (см. раздел 5.2). Действие прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Следует принимать решение об отмене грудного вскармливания или об отмене терапии прегабалином с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и преимущества терапии для женщины.

Фертильность

Отсутствуют клинические данные по действию прегабалина на фертильность у женщин.

В клиническом исследовании, оценивающем влияние прегабалина на подвижность сперматозоидов, здоровые субъекты мужского пола принимали прегабалин в дозе

600 мг/сутки. Через 3 месяца лечения влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало.

Исследование фертильности на самках крыс показало нежелательное влияние на репродуктивную функцию. Исследования фертильности на самцах крыс показали нежелательное влияние на репродуктивную функцию и развитие. Клиническая значимость этих данных неизвестна (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Ренейра оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Лекарственный препарат Ренейра может вызывать головокружение и сонливость и тем самым влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не будет ясно, влияет ли данный препарат на способность к этим действиям.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Клиническая программа исследований прегабалина включала в себя более 8900 пациентов, получавших прегабалин, из них более 5600 пациентов – в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные реакции обычно были легкими или умеренными по выраженности. Во всех контролируемых исследованиях частота отмены в связи с нежелательными реакциями составила 12% для пациентов, получающих прегабалин, и 5% для пациентов, получающих плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к выходу из групп терапии прегабалином, являлись головокружение и сонливость.

Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице 2 ниже все нежелательные реакции, которые происходили с большей частотой, чем при применении плацебо, и встречались более чем у одного пациента, перечислены по классу и частоте (очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе частоты нежелательные явления представлены в порядке снижения серьезности.

Перечисленные нежелательные реакции также могут быть связаны с фоновым заболеванием и / или сопутствующими лекарственными средствами.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций в целом, нежелательных реакций со стороны ЦНС, особенно сонливости (см. раздел 4.4).

Дополнительные реакции, выявленные в результате опыта пострегистрационного применения, включены курсивом в список ниже.

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции прегабалина

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Инфекции и инвазии	
Часто	Назофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность
Редко	Ангионевротический отек, аллергическая реакция
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Повышение аппетита

Нечасто	Анорексия, гипогликемия
Психические нарушения	
Часто	Эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо
Нечасто	Галлюцинации, панические атаки, беспокойство, агитация, депрессия, подавленное настроение, приподнятое настроение, агрессия, лабильность настроения, деперсонализация, трудности в подборе слов, необычные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия
Редко	Расторможенность
Частота неизвестна	Лекарственная зависимость
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение, сомнолентность, головная боль
Часто	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седация, нарушение равновесия, летаргия
Нечасто	Синкопе, ступор, миоклонические судороги, потеря сознания, психомоторное возбуждение, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивные расстройства, когнитивные нарушения, нарушение речи, гипорефлексия, гиперестезия, ощущение жжения, агевзия, недомогание
Редко	Судороги, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Затуманенность зрения, диплопия
Нечасто	Потеря периферического зрения, нарушение зрения, отечность глаз, сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астигматизм, фотофобия, сухость глаз, повышенное слезотечение, раздражение глаз
Редко	Потеря зрения, кератит, осциллопия, нарушение восприятия зрительной глубины, мидриаз, страбизм, усиление яркости зрительного восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	Вертиго
Нечасто	Гиперакузия
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени, синусовая брадикардия, застойная сердечная недостаточность
Редко	Удлинение интервала QT, синусовая тахикардия, синусовая аритмия
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Гипотензия, гипертензия, приливы, гиперемия, похолодание конечностей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, кровотечение из носа, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой оболочки носа
Редко	Отек легких, чувство стеснения в горле
Частота неизвестна	Угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту
Нечасто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, повышенное слюноотделение, гипестезия слизистой оболочки полости рта

Редко	Асцит, панкреатит, <i>отек языка</i> , дисфагия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Повышенные ферменты печени*
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, потливость, зуд
Редко	<i>Синдром Стивенса-Джонсона</i> , холодный пот, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	Мышечные спазмы, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм шейных мышц
Нечасто	Припухлость суставов, миалгия, подергивания мышц, боль в шее, скованность мышц
Редко	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, <i>задержка мочи</i>
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	Эректильная дисфункция
Нечасто	Половая дисфункция, задержка эякуляции, дисменорея, боль в молочных железах
Редко	Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, <i>гинекомастия</i>
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, ощущение опьянения, необычные ощущения, утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, <i>отек лица</i> , чувство сдавливания в груди, боль, лихорадка, жажда, озноб, астения
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Увеличение массы
Нечасто	Повышение креатинфосфокиназы крови, повышение АлАТ, повышение АсАТ, повышение глюкозы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышение креатинина крови, снижение калия крови, снижение массы тела
Редко	Снижение количества лейкоцитов
* Увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).	

После прекращения краткосрочного и продолжительного лечения прегабалином наблюдались симптомы отмены. Были зарегистрированы следующие симптомы: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, потливость и головокружение. Эти симптомы могут указывать на лекарственную зависимость. Следует сообщить пациенту об этом в начале лечения.

Имеющиеся данные в отношении прекращения продолжительного лечения прегабалином свидетельствуют о том, что частота и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Педиатрическая популяция

Профиль безопасности прегабалина, наблюдаемый в пяти педиатрических исследованиях у пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов от 4 до 16 лет, n = 295; 14-дневное исследование эффективности и безопасности у пациентов от 1 месяца до 4 лет, n = 175; исследование фармакокинетики и переносимости, n = 65; и два открытых исследования

безопасности продолжительностью 1 год, $n = 54$ и $n = 431$) был аналогичен таковому в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдаемыми в 12-недельном исследовании эффективности и безопасности прегабалина у педиатрических пациентов, были сонливость, пирексия, инфекция верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение массы тела и ринофарингит. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдаемыми в 14-дневном исследовании эффективности и безопасности прегабалина у педиатрических пациентов, были сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и пирексия (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

В случае возникновения перечисленных или любых других нежелательных реакций, не указанных в данной инструкции, следует обратиться к врачу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск. Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29;

факс: +375 (17) 242 00 29

эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

В ходе пострегистрационного применения наиболее частыми нежелательными явлениями при передозировке были сонливость, состояние спутанности сознания, ажитация и беспокойство. Сообщалось также об инсульте.

В редких случаях сообщалось о случаях комы.

Лечение при передозировке прегабалина должно включать в себя поддерживающую терапию и, при необходимости, гемодиализ (см. раздел 4.2, таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожное средство.

Код АТХ: N03AX16

Действующее вещество, прегабалин, является аналогом гамма-аминомасляной кислоты [(S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота].

Механизм действия

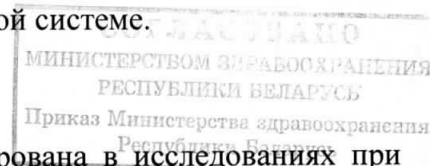
Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ($\alpha_2\text{-}\delta$ белком) потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

Эффективность лекарственного средства была продемонстрирована в исследованиях при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и повреждении спинного мозга. Эффективность лекарственного средства при других видах нейропатической боли не изучалась.

Прегабалин изучали в 10 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 13 недель с режимом дозирования два раза в сутки (2 раза/сут) и продолжительностью до 8 недель с режимом дозирования три раза в сутки (3 раза/сут). В целом, профили безопасности и эффективности режимов дозирования 2 раза/сут и 3 раза/сут были схожими.



9195 - 2022

В клинических исследованиях лечения периферической и центральной нейропатической боли продолжительностью до 12 недель уменьшение боли наблюдалось на 1 неделе и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях периферической нейропатической боли у 35% пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 18% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось 50% улучшение по шкале оценки боли. Среди пациентов, у которых не возникало сонливости, это улучшение наблюдалось у 33% пациентов, получавших прегабалин, и у 18% пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, у которых возникала сонливость, частота положительного ответа на лечение составляла 48% для пациентов, получавших прегабалин, и 16% для пациентов, получавших плацебо.

В контролируемом клиническом исследовании центральной нейропатической боли у 22% пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 7% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось 50% улучшение по шкале оценки боли.

Эпилепсия

Дополнительная терапия

Прегабалин изучался в 3-х контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель при кратности приема два или три раза в сутки. В целом, профили безопасности и эффективности, при кратности приема два или три раза в сутки, являются аналогичными. Уменьшение частоты судорог отмечается на 1 неделе.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве дополнительной терапии эпилепсии у детей младше 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании фармакокинетики и переносимости, в котором участвовали пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n = 65$) с частичными приступами, были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования 295 педиатрических пациентов в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования 175 педиатрических пациентов в возрасте от 1 месяца до <4 лет, проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве дополнительной терапии для лечения парциальных припадков, а также двух открытых исследований безопасности продолжительностью 1 год с участием 54 и 431 педиатрических пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией показывают, что побочные эффекты пирексия и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались чаще, чем в исследованиях взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании педиатрическим пациентам (от 4 до 16 лет) назначали прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут (максимум 150 мг/сут), прегабалин 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо. Процент пациентов, у которых частота приступов снизилась как минимум на 50% по сравнению с исходным уровнем, составлял 40,6% для пациентов, получавших прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут ($p = 0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1% для пациентов, получавших прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут ($p = 0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6% для пациентов, получавших плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании педиатрическим пациентам (от 1 месяца до 4 лет) назначали прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут, 14 мг/кг/сут или плацебо. Медиана 24-часовой частоты приступов на исходном уровне и при последнем наблюдении составляла 4,7 и 3,8 для прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут, 5,4 и 1,4 для прегабалина в дозе 14 мг/кг/сут и 2,9 и 2,3 для плацебо, соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут значительно снижал логарифмически трансформированную частоту приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); Прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут не показал улучшения по сравнению с плацебо.

Монотерапия (пациенты с впервые поставленным диагнозом)

Прегабалин изучался в одном контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель при кратности приема два раза в сутки. Прегабалин не достиг значения не меньшей эффективности в сравнении с ламотриджином на основании конечной точки 6-месячного отсутствия судорог. Прегабалин и ламотриджин обладали аналогичной безопасностью и хорошо переносились.

9195 - 2022

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

Прегабалин изучался в 6 контролируемых исследованиях продолжительностью 4–6 недель, в исследовании с участием пожилых пациентов продолжительностью 8 недель, и долгосрочном исследовании профилактики рецидива с двойной слепой фазой профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

Уменьшение выраженности симптомов ГТР, по шкале оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А), наблюдалось на 1 неделе.

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4–8 недель) 52% пациентов, получающих прегабалин, и 38% пациентов, получающих плацебо, достигали по меньшей мере 50% улучшения общего балла НАМ-А от исходного уровня до конечной точки. В контролируемых исследованиях пациенты, получавшие прегабалин, чаще сообщали о затуманенности зрения, чем пациенты, получавшие плацебо. Эти нарушения в большинстве случаев проходили со временем без прекращения приема препарата. Офтальмологическое исследование (включая проверку остроты зрения, формальную проверку поля зрения и фундоскопическое исследование при расширенном зрачке) проводилось у более чем 3600 пациентов в контролируемых клинических испытаниях. Из этих пациентов острота зрения была снижена у 6,5% пациентов, получавших прегабалин, и у 4,8% пациентов, получавших плацебо. Изменения полей зрения были обнаружены у 12,4% пациентов, получавших прегабалин, и у 11,7% пациентов, получавших плацебо. Фундоскопические изменения были обнаружены у 1,7% пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1% пациентов, получавших плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика прегабалина в равновесном состоянии похожа у здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты, и у пациентов с хронической болью.

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается при приеме натощак, максимальные концентрации в плазме крови наблюдаются в течение 1 часа как после разовой дозы, так и после многократного приема. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь оценивается как > 90% и не зависит от дозы. После многократного приема равновесное состояние достигается в течение 24–48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при приеме с пищей, что приводит к снижению $C_{\max}$ приблизительно на 25–30% и задержке $t_{\max}$ до приблизительно 2,5 часа. Однако прием прегабалина с пищей не оказывал клинически значимого эффекта на степень всасывания прегабалина.

Распределение

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что прегабалин проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Показано, что прегабалин проникает через плаценту у крыс и присутствует в молоке лактирующих мышей. У человека кажущийся объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет приблизительно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. После приема меченого прегабалина примерно 98% радиоактивной метки определялось в моче в неизменном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0,9% от дозы. В доклинических исследованиях не отмечены признаки рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Элиминация

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизменном виде. Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Клиренс прегабалина из плазмы крови и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. ниже подраздел «Нарушение функции почек»).

Пациентам с нарушенной функцией почек и находящимся на гемодиализе необходима коррекция дозы (см. раздел 4.2, таблица 1).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина при его применении в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер. Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики низкая (менее 20%). Фармакокинетику прегабалина при повторном применении можно прогнозировать на основании данных приема однократной дозы. Поэтому необходимость в регулярном мониторинговании концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

Пол

Клинические исследования показывают, что пол пациента не оказывает клинически значимое влияние на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Нарушение функции почек

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается примерно на 50%). Учитывая, что прегабалин в основном выводится почками, пациентам с нарушением функции почек рекомендуется снизить дозу прегабалина и необходимо назначить дополнительную дозу препарата после гемодиализа (см. раздел 4.2, таблица 1).

Нарушение функции печени

Специальные фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Поскольку прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном почками в неизмененном виде, нарушение функции печени не должно существенно влиять на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Педиатрическая популяция

Фармакокинетика прегабалина оценивалась у педиатрических пациентов с эпилепсией (возрастные группы: от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) на уровнях дозы 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/сутки в исследовании фармакокинетики и переносимости. После перорального приема прегабалина у педиатрических пациентов натощак, в целом, время до достижения максимальной концентрации в плазме крови было схожим по всей возрастной группе и составляло от 0,5 часа до 2 часов после приема дозы препарата.

Параметры C_{max} и AUC прегабалина увеличивались линейным образом при увеличении дозы в каждой возрастной группе. AUC была ниже на 30% у педиатрических пациентов с массой тела менее 30 кг вследствие повышенного скорректированного по массе тела клиренса 43% для этих пациентов, по сравнению с пациентами с массой тела >30 кг.

Терминальный период полувыведения прегабалина в среднем составлял от 3 до 4 часов у педиатрических пациентов до 6 лет, и от 4 до 6 часов у пациентов 7 лет и старше.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс креатинина был значимой ковариатой клиренса прегабалина после приема внутрь, масса тела была значимой ковариатой кажущегося объема распределения прегабалина при приеме внутрь, и эти связи были схожими у педиатрических и взрослых пациентов.

Фармакокинетика прегабалина у пациентов младше 3 месяцев не изучалась (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.1).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению с увеличением возраста пациента. Это снижение клиренса прегабалина при приеме внутрь согласуется со снижением клиренса креатинина, связанного с увеличением возраста. Снижение дозы прегабалина может потребоваться у пациентов с нарушением функции почек, связанным с возрастом (см. раздел 4.2, таблица 1).

Кормящие женщины

Фармакокинетика 150 мг прегабалина при приеме каждые 12 часов (суточная доза 300 мг) оценивалась у 10 кормящих женщин по меньшей мере через 12 недель после родов. Лактация не оказывала влияния или оказывала незначительное влияние на фармакокинетику

9195 - 2022

прегабалина. Прегабалин выделялся в грудное молоко со средними равновесными концентрациями приблизительно 76% от концентраций в плазме крови матери. Расчетная доза, получаемая младенцем из молока (если допускать, что среднее потребление молока составляло 150 мл/кг/сутки) женщин, получающих 300 мг/сутки или максимальную дозу 600 мг/сутки, составит 0,31 или 0,62 мг/кг/сутки соответственно. Эти расчетные дозы составляют приблизительно 7% от общей суточной дозы для матери на основе мг/кг.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях безопасности на животных прегабалин хорошо переносился в клинически релевантных дозах. В исследованиях токсичности многократных доз на крысах и обезьянах наблюдались эффекты в отношении ЦНС, включая гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Повышенная частота атрофии сетчатки, часто наблюдаемая у стареющих крыс-альбиносов, наблюдалась после длительного воздействия прегабалина более чем в 5 раз превышающего воздействие на человека в максимально рекомендуемой клинической дозе.

Прегабалин не является тератогенным у мышей, крыс и кроликов. Токсичность для плода у крыс и кроликов наблюдалась только в дозах, значительно превышающих дозы, применяемых у человека. В пренатальных/постнатальных исследованиях токсичности прегабалин индуцировал репродуктивную токсичность у крыс при дозах, более чем в 2 раза превышающих рекомендованные максимальные дозы у человека.

Нежелательное влияние на фертильность у самцов и самок крыс наблюдалось только при дозах, значительно превосходящих терапевтические. Нежелательное влияние на мужские репродуктивные органы и параметры спермы были обратимыми и возникали только при дозах, значительно превосходящих терапевтические, или оно было связано со спонтанными дегенеративными процессами в мужских репродуктивных органах. Соответственно, это действие было сочтено не имеющим клинического значения или имеющим минимальное клиническое значение.

Прегабалин не является токсичным для генов, на основании серии тестов *in vitro* и *in vivo*.

Двухлетние исследования канцерогенности с прегабалином проводились на крысах и мышах.

Не наблюдалось опухолей у крыс при дозах, превышающих до 24 раз средние для человека (при максимальной рекомендованной клинической дозе 600 мг/сутки). У мышей не наблюдалось повышенной частоты опухолей при дозах, схожих со средними для человека, но повышенная частота гемангиосаркомы наблюдалась при более высоких дозах. Негенотоксический механизм вызываемого прегабалином образования опухолей у мышей включает в себя изменения тромбоцитов и связанную с ними пролиферацию эндотелиальных клеток. Эти изменения тромбоцитов отсутствовали у крыс или у человека на основании краткосрочных и ограниченных долгосрочных клинических данных. Нет свидетельств, позволяющих предполагать ассоциированный риск у человека.

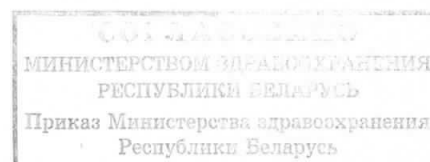
У ювенильных крыс типы токсичности качественно не отличались от наблюдаемых у взрослых крыс. Однако ювенильные крысы более чувствительны. При терапевтическом воздействии имелись свидетельства клинических признаков гиперактивности со стороны ЦНС и бруксизма, а также некоторые изменения роста (преходящее подавление набора массы тела). Влияние на эстральный цикл наблюдалось при 5-кратном превышении терапевтических доз для человека. Сниженная акустическая реакция испуга наблюдалась у ювенильных крыс через 1-2 недели после воздействия, более чем в 2 раза превышающем терапевтическое воздействие у человека. Через девять недель после воздействия этот эффект больше не наблюдался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

крахмал прежелатинизированный,
крахмал кукурузный,
тальк.



Оболочка капсулы (капсулы 75 мг):

желатин,
титана диоксид (E171),
железа оксид желтый (E172),
железа оксид красный (E172)

Оболочка капсулы (капсулы 150 мг):

желатин,
титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственное средство не требует особых условий хранения.

6.5. Характер и содержимое упаковки

Ренейра, капсулы, 75 мг:

14 капсул в блистере из ПВХ-ПВДХ/алюминия.

1 блистер вместе с листком-вкладышем в картонной упаковке.
или

7 капсул в блистере из ПВХ-ПВДХ/алюминия.

2 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной упаковке.

Ренейра, капсулы, 150 мг:

7 капсул в блистере из ПВХ-ПВДХ/алюминия.

2 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной упаковке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Оставшийся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна.

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь

тел.: +375 (17) 370 16 20;

факс: +375 (17) 370 16 21;

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com.

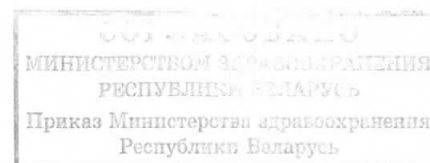
8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10596/17/19/21/22/22

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.09.2017.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.05.2022



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

9195 - 2022

06/2023

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

