

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160372
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65561 30-05-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СИРАНАЛЕН 75 mg твърди капсули

SIRANALEN 75 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg прегабалин (pregabalin).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат и натрий.

Всяка твърда капсула съдържа 8,25 mg лактоза монохидрат и 0,003 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Синьо-бели твърди желатинови капсули размер „4“ (приблизителна дължина 14,3 mm),
напълнени с почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Невропатна болка

СИРАНАЛЕН е показан за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

Епилепсия

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

Генерализирано тревожно разстройство

СИРАНАЛЕН е показан за лечение на генерализирано тревожно разстройство (ГТР) при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовият интервал е от 150 mg до 600 mg дневно, разпределени или в две, или в три дози.



Невропатна болка

Лечението с прегабалин може да бъде започнато с доза от 150 mg дневно, разделена на два или три приема.

Въз основа на индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде повишена на 300 mg дневно след интервал от 3 до 7 дни, и ако е необходимо, до максимално 600 mg дневно след още 7 дни.

Епилепсия

Лечението с прегабалин може да бъде започнато с доза от 150 mg дневно, разделена на два или три приема.

Въз основа на индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде повишена на 300 mg след 1 седмица. Максималната доза от 600 mg може да бъде достигната след още една седмица.

Генерализирано тревожно разстройство

Дозовият интервал е от 150 mg до 600 mg дневно, разпределени или в две, или в три дози. Необходимостта от лечение трябва да бъде преоценявана редовно.

Лечението с прегабалин може да бъде започнато с доза от 150 mg дневно. Въз основа на индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде повишена на 300 mg след 1 седмица. След още една седмица дозата може да бъде повишена до 450 mg дневно. Максималната доза от 600 mg може да бъде достигната след още една седмица.

Преустановяване на лечението

В съответствие с настоящата клинична практика, ако лечението с прегабалин трябва да бъде преустановено, се препоръчва това да се случи постепенно, в рамките минимум на една седмица, независимо от показанието (вижте точка 4.4 и точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Прегабалин се елиминира от системната циркулация главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид.

Тъй като клирънсът на прегабалин е право пропорционален на креатининовия клирънс (вижте 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:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/ min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{възраст (години)}] \times \text{тегло (kg)}}{\text{}} \right] \text{ (x 0,85 за жени)}$$



[серумен креатинин ($\mu\text{mol/l}$)]

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 (вижте Таблица 1).

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

Креатининов клирънс (CLcr) (mL/min)	Обща дневна доза прегабалин *		Режим на дозиране
	Начална доза (mg/дневно)	Максимална доза (mg/дневно)	
≥ 60	150	600	ДПД или ТПД
$\geq 30 - < 60$	75	300	ДПД или ТПД
$\geq 15 - < 30$	25-50**	150	Веднъж дневно или ДПД
< 15	25**	75	Веднъж дневно
Допълнителна доза непосредствено след хемодиализа (mg)			
	25**	100	Единична доза+

ТПД = Три приема дневно

ДПД = Два приема дневно

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

** Тези дози не могат да бъдат постигнати с наличните концентрации СИРАНАЛЕН. Налични са други продукти, чиято концентрация е по-ниска от 75 mg.

+ Допълнителната доза е еднократна

Чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на прегабалин при деца на възраст под 12 години и юноши (12 - 17 години) не е установена. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.



Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст може да е необходимо понижаване на дозата прегабалин поради намалена бъбречна функция (вижте точка 5.2).

Начин на приложение

СИРАНАЛЕН може да бъде приеман със или без храна.

СИРАНАЛЕН е предназначен само за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с диабет

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

Реакции на свръхчувствителност

В постмаркетинговия опит са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем. Лечението с прегабалин трябва да бъде преустановено незабавно, ако възникнат симптоми на ангиоедем като оток на лицето, устата или горните дихателни пътища.

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР)

Във връзка с лечението с прегабалин рядко се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. Когато се предписва прегабалин пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи за тези реакции, приемът на прегабалин трябва незабавно да се спре и да се обмисли друго лечение (според необходимостта).

Замаяност, сънливост, загуба на съзнание, объркване и ментално увреждане

Лечението с прегабалин се асоциира със замаяност и сънливост, които могат да повишат честотата на случайни наранявания (падане) при пациенти в старческа възраст. Има си



постмаркетингови съобщения за загуба на съзнание, объркване и ментално увреждане. Поради тази причина, пациентите трябва да бъдат посъветвани да са внимателни докато не установят потенциалните ефекти от лекарствения продукт.

Ефекти, свързани със зрението

При контролирани изпитвания по-голямата част от пациентите, лекувани с прегабалин, са съобщавали за замъглено зрение, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, което е отзвучавало в повечето случаи при продължително приложение. При клиничните проучвания, при които 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 (вижте точка 5.1).

В постмаркетинговия опит също са съобщавани нежелани реакции, свързани със зрението, които включват загуба на зрение, замъглено зрение или други промени в зрителната острота, много от които са били преходни.

Преустановяването на приема на прегабалин може да доведе до отзвучаване или подобряване на тези зрителни симптоми.

Бъбречна недостатъчност

Съобщавани са случаи на бъбречна недостатъчност, а при някои от тях преустановяването на лечението с прегабалин е показало обратимост на тази нежелана реакция.

Преустановяване на приема на съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти

Няма достатъчно данни за преустановяването на приема на съпътстващи антиепилептични лекарствени продукти след постигане на контрол на пристъпите с прегабалин като добавъчна терапия, за да се премине на монотерапия с прегабалин.

Застойна сърдечна недостатъчност

Налице са постмаркетингови съобщения за застойна сърдечна недостатъчност при някои пациенти, получавали 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 прилага с внимание при тези пациенти. Преустановяването на приема 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 честотата на нежеланите реакции е по-висока като цяло, при 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 (например антиспастични агенти), необходими за това състояние. Това трябва да се вземе предвид, когато прегабалин е предписван при това състояние.

Потискане на дишането

Получени са съобщения за тежко потискане на дишането във връзка с употребата на прегабалин. Пациентите с компрометирана дихателна функция, дихателно или неврологично заболяване, бъбречно увреждане, съпътстваща употреба на средства, потискащи ЦНС, и хора в старческа възраст може да са изложени на по-висок риск от получаване на тази тежка нежелана реакция. Може да са необходими корекции на дозата при тези пациенти (вижте точка 4.2).

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по различни показания, са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания на антиепилептични лекарства също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск е неизвестен. Наблюдавани са случаи на суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с прегабалин, в постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8). Дизайнът на епидемиологично проучване с използване на самоконтрола (сравняващо периоди на лечение с периоди без лечение при отделния пациент) показва данни за повишен риск от нова поява на суицидно поведение и смърт в резултат на самоубийство при пациентите, лекувани с прегабалин.

Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет при поява на признаци на суицидна идеация или поведение. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с прегабалин в случай на суицидна идеация и поведение.

Намалена функция на долния стомашно-чревен тракт

Налице са постмаркетингови съобщения за събития, свързани с намалена функция на долния стомашно-чревен тракт (например чревна обструкция, паралитичен илеус, запек), когато прегабалин се приема съвместно с лекарства, които могат да предизвикат запек, като опиоидните аналгетици. Когато прегабалин и опиоиди се прилагат съвместно, трябва да се



обмислят мерки за предотвратяване на констипацията (особено при жени и пациенти в старческа възраст).

Съпътстваща употреба с опиоиди

Препоръчва се повишено внимание при предписване на прегабалин съпътстващо с опиоиди поради риск от потискане на ЦНС (вж. точка 4.5). В проучване „случай-контрола“ при лица, приемащи опиоиди, при пациентите със съпътстващ прием на прегабалин и опиоиди се наблюдава повишен риск от смърт, свързана с употребата на опиоиди, в сравнение със самостоятелната употреба на опиоиди (коригирано съотношение на шансовете [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19-2,36]). Този повишен риск се наблюдава при ниски дози прегабалин (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04–2,22]) и е налице тенденция за по-висок риск при по-високи дози прегабалин (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24–5,06])

Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба или зависимост

Прегабалин може да предизвика лекарствена зависимост, която може да възникне при терапевтични дози. Съобщавани са случаи на злоупотреба и неправилна употреба. Пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества може да са с по-висок риск от неправилна употреба, злоупотреба и зависимост от прегабалин и е необходимо повишено внимание при употребата на прегабалин при такива пациенти. Преди предписване на прегабалин трябва да се оцени внимателно рискът на пациента от неправилна употреба, злоупотреба или зависимост.

Пациентите, лекувани с прегабалин, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост от прегабалин като развиване на толерантност, необходимост от повишаване на дозата, поведение за насочено търсене на лекарството.

Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане при някои пациенти след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Съобщавани са следните симптоми: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, нервност, депресия, суицидни мисли, болка, конвулсии, хиперхидроза и замайване. Появата на симптоми на отнемане след прекратяване на приема на прегабалин може да е показателна за лекарствена зависимост (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението. Ако лечението с прегабалин трябва да бъде прекратено, препоръчва се това да стане постепенно в рамките най-малко на 1 седмица, независимо от показанието (вж. точка 4.2).

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



Данните за прекратяване на дългосрочното лечение с прегабалин показват, че честотата и тежестта на симптомите на отнемане може да са дозозависими.

Енцефалопатия

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

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Употребата на прегабалин през първия триместър на бременността може да предизвика големи вродени аномалии на плода. Прегабалин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката несъмнено превишава потенциалния риск за фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.6).

Непоносимост към лактоза

СИРАНАЛЕН съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

СИРАНАЛЕН съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 капсула, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

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 предизвика или да участва във фармакокинетични взаимодействия.

In vivo проучвания и популационен фармакокинетичен анализ

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



Перорални контрацептиви, норетистерон и/ или етинил естрадиол

Съвместното приложение на прегабалин с пероралните контрацептиви норетистерон и/ или етинилестрадиол не повлиява фармакокинетиката при стационарно състояние на нито едно от тези вещества.

Лекарствени продукти, повлияващи централната нервна система

Прегабалин може да потенциира ефектите на етанол и лоразепам.

В постмаркетинговия опит са съобщавани дихателна недостатъчност, кома и смърт при пациенти, които приемат прегабалин и опиоди и/или други потискащи централната нервна система (ЦНС) лекарствени продукти. 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 фармакодинамично взаимодействие при доброволци в старческа възраст. Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал/ Контрацепция

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

Бременност

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

Установено е, че прегабалин преминава през плацентата при плъхове (вж. точка 5.2). Възможно е прегабалин да премине през плацентата при хора.

Големи вродени малформации

Данните от скандинавско обсервационно проучване при повече от 2 700 бременности с експозиция на прегабалин през първия триместър показват по-висока честота на големи вродени малформации (ГВМ) в педиатричната популация (живо- или мъртвородени) с експозиция на прегабалин в сравнение с популацията без експозиция (5,9% спрямо 4,1%).

Рискът от ГВМ в педиатричната популация с експозиция на прегабалин през първия триместър е малко по-висок в сравнение с популацията без експозиция (коригирано съотношение на честота и 95% доверителен интервал: 1,14 (0,96 – 1,35)), както и в сравнение с популацията с експозиция на ламотрижин (1,29 (1,01 – 1,65)) или на дулоксетин (1,39 (1,01 – 1,89)).



Анализите по отношение на конкретни малформации показват по-висок риск от малформации на нервната система, окото, образуване на орофациални цепнатини, малформации на пикочните пътища и гениталиите, но броят е малък и изчисленията са неточни.

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

Кърмене

Прегабалин се екскретира в кърмата (вижте точка 5.2). Ефектът на прегабалин върху новородени/ бебета не е известен. Необходимо е да се вземе решение да бъде преустановено кърменето или да бъде преустановено лечението с прегабалин, като се отчита ползата от кърмене за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефектите на прегабалин върху фертилитета при жени.

При клинично проучване за установяване на ефектите на прегабалин върху подвижността на сперматозоидите, здрави мъже доброволци са били експонирани на прегабалин при доза от 600 mg/ml дневно. След 3 месеца лечение не са наблюдавани ефекти върху подвижността на сперматозоидите.

Проучване на фертилитета при женски плъхове показва нежелани репродуктивни ефекти. Проучвания на фертилитета при мъжки плъхове показва нежелани ефекти върху репродуктивността и развитието. Клиничното значение на тези находки не е известно (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прегабалин може да повлияе в лека до умерена степен върху способността за шофиране и работа с машини. Прегабалин може да причини замаяност и сънливост и поради тази причина може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират, да не работят със сложни машини и да не извършват други потенциално опасни дейности, преди да установят дали лекарственият продукт повлиява способността им да извършват тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничната програма на прегабалин включва над 8 900 пациенти, приемали прегабалин, от които над 5 600 са били включени в двойнослепи плацебо контролирани проучвания. Най-често



съобщаваните нежелани реакции са замаяност и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са били леки до умерени като интензитет. При всички контролирани проучвания преустановяването на лечението поради нежелани реакции е било 12% при пациентите на прегабалин и 5% при пациентите на плацебо. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението в групите на прегабалин, са били замаяност и сънливост.

В таблицата по-долу са посочени всички нежелани реакции, които са се проявили с честота по-висока от тази при плацебо и при повече от един пациент. Те са изброени по клас 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 (не може да бъде установена от наличните данни). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Изброените нежелани реакции може да са свързани също с подлежащо заболяване и/ или съвместно приемани лекарствени продукти.

При лечението на централна невропатна болка в резултат на гръбначно-мозъчна травма честотата на нежеланите реакции като цяло, на нежеланите реакции на ЦНС и особено сънливостта е повишена (вижте точка 4.4).

Допълнителните нежелани реакции, съобщавани в постмаркетинговия опит са включени като реакции с наклонен шрифт в списъка по-долу.

<i>Система Орган Клас</i>	<i>Нежелани лекарствени реакции</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Чести	Назофарингит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести	Неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	<i>Свръхчувствителност</i>
Редки	<i>Ангиоедем, алергична реакция</i>
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Чести	Повишен апетит
Нечести	Анорексия, хипогликемия
<i>Психични нарушения</i>	
Чести	Еуфорично настроение, объркване, раздразнителност, дезориентация, безсъние, понижено либидо



Нечести	Халюцинации, панически атаки, безпокойство, тревожност, депресия, депресивно настроение, повишено настроение, <i>агресия</i> , промени в настроението, деперсонализация, трудно намиране на думи, патологични сънища, повишено либидо, аноргазмия, апатия
Редки	Невъздържаност, суицидно поведение, суицидна идеация
С неизвестна честота	<i>Лекарствена зависимост</i>
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	Замаяност, сънливост, главоболие
Чести	Атаксия, нарушена координация, тремор, дисартрия, амнезия, увреждане на паметта, нарушено внимание, парестезия, хипоестезия, седиране, нарушено равновесие, летаргия
Нечести	Синкоп, ступор, миоклонус, <i>загуба на съзнание</i> , психомоторна хиперактивност, дискинезия, постурална замаяност, интенционен тремор, нистагъм, когнитивно нарушение, <i>психично нарушение</i> , нарушен говор, хипорефлексия, хиперестезия, чувство на парене, агеузия, <i>неразположение</i>
Редки	<i>Гърчове</i> , паросмия, хипокинезия, дисграфия, паркинсонизъм
<i>Нарушения на очите</i>	
Чести	Замъглено зрение, диплопия
Нечести	Загуба на периферно зрение, зрително нарушение, оток на очите, дефект в зрителното поле, намалена зрителна острота, болка в очите, астигматизъм, фотопсия, сухота в очите, повишена лакримация, възпаление на очите
Редки	<i>Загуба на зрение</i> , кератит, <i>осцилопия</i> , нарушено зрително възприятие за дълбочина



	мидриаза, страбизъм, повишена яркост на образите
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Чести	Вертиго
Нечести	Хиперакузис
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Нечести	Тахикардия, атриовентрикуларен блок I степен, синусова брадикардия, конгестивна сърдечна недостатъчност
Редки	Удължен QT интервал, синусова тахикардия, синусова аритмия
<i>Съдови нарушения</i>	
Нечести	Хипотония, хипертония, горещи вълни, зачервяване, студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Нечести	Диспнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, ринит, хъркане, сухота в носа
Редки	Пулмонален едем, стягане в гърлото
С неизвестна честота	Потискане на дишането
<i>Гастроинтестинални нарушения</i>	
Чести	Повръщане, гадене, констипация, диария, флатуленция, подуване на корема, сухота в устата
Нечести	Гастроезофагиален рефлукс, повишено слюноотделяне, орална хипоестезия
Редки	Асцит, панкреатит, оток на езика, дисфагия
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими*
Редки	Жълтеница



Много редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Нечести	Папулозен обрив, уртикария, хиперхидроза, <i>прирутис</i>
Редки	<i>Токсична епидермална некролиза, Синдром на Стивънс-Джонсън</i> , студена пот
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести	Мускулни крампи, артралгия, болки в гърба, болки в крайниците, цервикален спазъм
Нечести	Оток на ставите, миалгия, потрепване на мускулите, болка във врата, мускулна скованост
Редки	Рабдомиолиза
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Нечести	Инконтиненция на урина, дизурия
Редки	Бъбречна недостатъчност, олигурия, <i>задържане на урина</i>
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Сексуална дисфункция, забавена еякулация, дисменорея, болка в гърдата
Редки	Аменорея, секреция от гърдата, уголемяване на гърдите, <i>гинекомастия</i>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести	Периферен едем, едем, необичайна походка, падане, опиянение, необичайно усещане, умора
Нечести	Генерализиран едем, <i>оток на лицето</i> , стягане в гърдите, болка, пирексия, жажда, студени тръпки, астения
<i>Изследвания</i>	



Чести	Увеличаване на теглото
Нечести	Повишени нива на креатинин фосфокиназа, повишени нива на глюкоза, понижен брой тромбоцити, повишена креатинин фосфокиназа, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло
Редки	Понижение на броя на левкоцитите

* Повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT), повишени нива на аспартат аминотрансфераза (AST).

Наблюдавани са симптоми на отнемане след спиране на краткосрочно и дългосрочно лечение с прегабалин. Съобщавани са следните симптоми: безсъние, главоболие, гадене, тревожност, диария, грипен синдром, конвулсии, нервност, депресия, суицидна идеация, болка, хиперхидроза и замайване. Тези симптоми може да са показателни за лекарствена зависимост. Пациентите трябва да бъдат информирани за това при започване на лечението. Данните за прекратяване на дългосрочното лечение с прегабалин показват, че честотата и тежестта на симптомите на отнемане биха могли да бъдат дозозависими (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на прегабалин, наблюдаван в четири педиатрични изпитвания при пациенти с парциални пристъпи със или без вторична генерализация (12-седмично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 4 до 16 години, n=295; 14-дневно изпитване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, n=175; изпитване за фармакокинетика и поносимост, n=65 и 1-годишно отворено изпитване за проследяване на безопасността, n=54), е подобен на този, наблюдаван при изпитванията при възрастни пациенти с епилепсия. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 12-седмичното изпитване с лечение с прегабалин, са сънливост, пирексия, инфекция на горните дихателни пътища, повишен апетит, повишаване на теглото и назофарингит. Най-честите нежелани събития, наблюдавани в 14-дневното изпитване на 12 лечение с прегабалин, са сънливост, инфекция на горните дихателни пътища и пирексия (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В постмаркетинговия опит най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при предозиране с прегабалин, включват сънливост, обърканост, тревожност и безпокойство. Получени са съобщения и за припадъци.

Рядко са съобщавани случаи на кома.

Лечението на предозиране с прегабалин включва общи поддържащи мерки и може да включва хемодиализа, ако е необходимо (вижте точка 4.2, Таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Габапентиноиди, АТС код: N02BF02

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

Механизъм на действие

Прегабалин се свързва с допълнителната субединица ($\alpha 2$ - δ 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 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 прием дневно (ДПД) и до 8 седмици с трикратен прием дневно (ТПД). Като цяло, профилите на безопасност и ефикасност при схеми на дозиране ДПД и ТПД са сходни.



В клиничните проучвания с продължителност до 12 седмици както за периферна, така и за централна невропатна болка, отслабване на болката е наблюдавано до края на Седмица 1 и се запазило през целия период на лечение.

При контролирани клинични проучвания при периферна невропатна болка 35% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 18% от пациентите, лекувани с 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 18% от лекуваните с плацебо. При пациентите с прояви на сънливост, терапевтичният отговор е бил 48% в групата на прегабалин и 16% в групата на плацебо.

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

Епилепсия

Допълваща терапия

Прегабалин е проучен при 3 контролирани клинични изпитвания с продължителност 12 седмици с двукратен прием дневно (ДПД) или трикратен прием дневно (ТПД). Като цяло, профилите на безопасност и ефикасност при схеми на дозиране ДПД и ТПД са сходни.

Понижение на честотата на пристъпите е наблюдавано до края на първата седмица.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за епилепсия при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст и при юноши не са установени. Нежеланите събития, наблюдавани в изпитване за фармакокинетика и поносимост, което е включвало пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст (n=65) с парциални пристъпи, са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Резултатите от 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при 295 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 16 години и 14-дневно плацебоконтролирано изпитване при 175 педиатрични пациенти на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години, проведени с цел оценка на ефикасността и безопасността на прегабалин като допълнителна терапия за лечение на парциални пристъпи, и 1-годишно отворено изпитване за безопасност при 54 педиатрични пациенти от 3-месечна до 16-годишна възраст с епилепсия показват, че нежеланите събития на пирексия и инфекции на горните дихателни пътища се наблюдават по-често, отколкото в изпитванията при възрастни пациенти с епилепсия (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). В 12-седмично плацебо-контролирано проучване педиатричните пациенти (4 до 16-годишна възраст) 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 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.

В 14-дневно плацебо-контролирано изпитване педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до по-малко от 4 години) са разпределени да получават прегабалин 7 mg/kg/ден, прегабалин 14 mg/kg/ден или плацебо. Медианата на честота на пристъпите за 24 часа на изходното ниво и при последното посещение е съответно 4,7 и 3,8 за прегабалин 7 mg/kg/ден, 5,4 и 1,4 за прегабалин 14 mg/kg/ден и 2,9 и 2,3 за плацебо. Прегабалин 14 mg/kg/ден значително намалява log-трансформираната честота на парциални пристъпи спрямо плацебо ($p=0,0223$); при прегабалин 7 mg/kg/ден не се наблюдава подобрене спрямо плацебо.

В 12-седмично плацебо-контролирано проучване при участници с първични генерализирани тонично-клонични [Primary Generalized Tonic-Clonic, PGTC] гърчове 219 участници (на възраст от 5 до 65 години, от които 66 на възраст от 5 до 16 години) са разпределени да получават прегабалин 5 mg/kg/ден (максимално 300 mg/ден), 10 mg/kg/ден (максимално 600 mg/ден) или плацебо като допълващо лечение. Процентът на участниците с поне 50% намаление на честотата на PGTC гърчове е съответно 41,3%, 38,9% и 41,7% за прегабалин 5 mg/kg/ден, прегабалин 10 mg/kg/ден и плацебо.

Монотерапия (новодиагностицирани пациенти)

Прегабалин е проучен при 1 контролирано клинично изпитване с продължителност 56 седмици с двукратен прием дневно (ДПД). Прегабалин не е показал по-малка ефективност спрямо ламотригин по отношение на крайната точка – 6 месеца без пристъпи. Прегабалин и ламотригин са сходни по отношение на безопасността и добрата поносимост.

Генерализирано тревожно разстройство

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

Облекчение на симптомите на ГТР, измерено чрез Скалата на Хамилтън за оценка на тревожността (HAM-A) е наблюдавано до края на първата седмица.



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

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

По време на контролирани клинични проучвания са проведени офталмологични изследвания (включително изследване на зрителната острота, стандартно изследване на зрителното поле и разширен фундоскопски преглед) на повече от 3 600 пациента. При тези пациенти зрителната острота е била намалена с 6.5% при лекуваните с прегабалин и 4.8% при лекуваните с плацебо. Промени в зрителното поле са установени при 12.4% от пациентите, лекувани с прегабалин, и 11.7% от пациентите, лекувани с плацебо. Фундоскопски промени са наблюдавани при 1.7% от пациентите на прегабалин и 2.1% от пациентите на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стационарните фармакокинетични показатели на прегабалин са сходни при здрави доброволци, пациенти с епилепсия, които приемат 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 бъде $\geq 90\%$ и е независима от дозата. След многократно прилагане стационарното състояние се достига в рамките на 24 до 48 часа. Скоростта на резорбция на прегабалин намалява при прием с храна, което води до понижение на $C_{\max}$ с около 25-30% и забавяне на $t_{\max}$ до приблизително 2,5 часа. Въпреки това, 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 привидният обем на разпределение на прегабалин след перорално приложение е приблизително 0,56 l/ kg. Прегабалин не се свързва с плазмените белтъци.

Биотрансформация



Метаболизмът на прегабалин при хора е пренебрежимо малък. След прием на доза радиоактивно белязан прегабалин приблизително 98% от радиоактивното вещество, установено в урината е било непроменен прегабалин. N-метиленият дериват на прегабалин, основният метаболит на прегабалин, открит в урината, съставлява 0.9% от дозата. В предклинични проучвания не са установени данни за рацемизация на S-енантиомера на прегабалин до неговия R-енантиомер.

Елиминиране

Прегабалин се елиминира от системното кръвообращение главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид.

Следният елиминационен полуживот на прегабалин е 6.3 часа. Плазменият и бъбречният клирънс на прегабалин са право пропорционални на креатининовия клирънс (вижте точка 5.2).

Необходимо е адаптиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция или такива, които са подложени на хемодиализа (вижте точка 4.2, Таблица 1).

Линейност/ нелинейност

Фармакокинетиката на прегабалин е линейна в рамките на препоръчителния дневен дозов интервал. Фармакокинетичната вариабилност на прегабалин между отделните индивиди е малка (<20%). Фармакокинетиката при многократно дозиране може да бъде предвидена от данните при еднократно дозиране. Поради тази причина, 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. В допълнение, 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 пациентите с нарушена бъбречна функция е необходимо понижаване на дозата, а след хемодиализа е необходим допълнителен прием (вижте точка 4.2, Таблица 1).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като прегабалин не претърпява значим метаболизъм и се екскретира



предимно в непроменен вид в урината, не се очаква нарушената чернодробна функция да промени значимо плазмените концентрации на прегабалин.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на прегабалин е оценена при педиатрични пациенти с епилепсия (възрастови групи: 1 до 23 месеца, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) при дозови нива 2,5, 5, 10 и 15 mg/kg дневно при проучване на фармакокинетиката и толертността.

След перорално приложение на прегабалин при педиатрични пациенти на гладно, най-общо времето за достигане на пикови плазмени концентрации е сходно за цялата възрастова група и е от 0,5 часа до 2 часа след дозиране.

C_{max} и AUC на прегабалин се повишават линейно с повишаване на дозата във всяка от възрастовите групи. AUC е 30% по-ниска при пациенти с тегло по-ниско от 30 kg поради по-високия, коригиран за телесно тегло клирънс от 43% при тези пациенти в сравнение с пациентите с тегло ≥ 30 kg.

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

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

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

Старческа възраст

Клирънсът на прегабалин се понижава с повишаване на възрастта. Това понижение в пероралния клирънс на прегабалин съответства на понижението на креатининовия клирънс с повишаването на възрастта. При пациенти, които имат възрастово обусловено увреждане на бъбречната функция може да се наложи понижаване на дозата прегабалин (вижте точка 4.2, Таблица 1).

Кърмачки

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



mg дневно или максималната дневна доза от 600 mg/ден би била съответно 0,31 или 0,62 mg/kg/ден. Изчислените дози са приблизително 7% от общата дневна доза на майката, изразена в mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При конвенционални клинични проучвания за безопасност при животни прегабалин е показал добра поносимост в дози, съответстващи на клинично прилаганите. В проучвания за токсичност с многократно дозиране, проведени при плъхове и маймуни са наблюдавани ефекти върху ЦНС, включително хипоактивност, хиперактивност и атаксия. След продължителна експозиция на прегабалин, съответстваща на експозиция ≥ 5 пъти по-голяма от средната експозиция при хора при максималната препоръчана 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, надвишаващи 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 препоръчителна експозиция при хора.

Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове само при експозиции, надхвърлили значително терапевтичната експозиция. Нежеланите ефекти върху мъжките репродуктивни органи и параметрите на спермата са били обратими и са настъпили само при експозиции, надхвърлили значително 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 резултатите от серия от *in vitro* и *in vivo* проучвания. При плъхове и мишки са 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 наблюдавана повишена честота на туморите при експозиции, подобни на средната експозиция при хора, но при по-високи експозиции е наблюдавана повишената честота на хемангиосарком. Негенотоксичният механизъм на индуцираното от прегабалин образуване на тумори при мишки включва промени в тромбоцитите и полиферация 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.

Въпреки това, младите плъхове 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 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

Съдържимо на капсулата

царевично нишесте
лактоза монохидрат
талк

Твърда капсула

Тяло на капсулата

желатин,
титанов диоксид (E171),
натриев лаурил сулфат,
пречистена вода.

Капаче на капсула

желатин,
титанов диоксид (E 171)
патент синьо V (E131),
натриев лаурил сулфат,
пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистери и PVC/PVDC/Al блистери с 14, 21, 30, 56, 84, 100 или 112 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20160372

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

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016 г.

Дата на последно подновяване: 13 октомври 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

