

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лирика, 25 мг, капсулы
Лирика, 50 мг, капсулы
Лирика, 75 мг, капсулы
Лирика, 100 мг, капсулы
Лирика, 150 мг, капсулы
Лирика, 200 мг, капсулы
Лирика, 300 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: прегабалин.

Лирика, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25,00 мг прегабалина.

Лирика, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50,00 мг прегабалина.

Лирика, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75,00 мг прегабалина.

Лирика, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100,00 мг прегабалина.

Лирика, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 150,00 мг прегабалина.

Лирика, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200,00 мг прегабалина.

Лирика, 300 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 300,00 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, а также этанол и пропиленгликоль в составе чернил (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Для дозировки 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 25», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 3 с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета с черной полосой. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 50», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 75 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с крышечкой от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета и корпусом белого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 75», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 100 мг: твердые желатиновые капсулы № 3 с крышечкой от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета и корпусом от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 100», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 150 мг: твердые желатиновые капсулы № 2 с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 150», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 200 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 с крышечкой от светло-красно-коричневого до красно-коричневого цвета и корпусом от светло-красно-коричневого до красно-коричневого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 200», на крышечке – «Pfizer».

Для дозировки 300 мг: твердые желатиновые капсулы № 0 с крышечкой от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета и корпусом белого цвета. Черными чернилами на корпусе капсулы указаны дозировка и код продукта «PGN 300», на крышечке – «Pfizer».

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Лирика применяется по следующим показаниям у взрослых в возрасте от 18 лет:

- *Нейропатическая боль* – лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых;
- *Эпилепсия* – в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией;

- *Генерализованное тревожное расстройство* – лечение генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых;
- *Фибромиалгия* – лечение фибромиалгии у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Диапазон доз составляет 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. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день после промежутка продолжительностью 3–7 дней, при необходимости – до максимальной дозы 600 мг в день после дополнительного промежутка продолжительностью 7 дней.

Эпилепсия

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день через 1 неделю. Через одну дополнительную неделю можно достигнуть максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Диапазон доз составляет от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема. Следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Лечение прегабалином можно начать с дозы 150 мг в сутки. На основании индивидуального ответа и переносимости пациента дозу можно повысить до 300 мг в день через 1 неделю. Через одну дополнительную неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки. Через еще одну дополнительную неделю можно достигнуть максимальной дозы 600 мг в сутки.

Фибромиалгия

Лечение прегабалином начинают с дозы 75 мг два раза в сутки (150 мг/сут). В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 150 мг два раза в сутки (300 мг/сут). При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу

до 225 мг два раза в сутки (450 мг/сут), а при необходимости еще через 7 дней до максимальной дозы 600 мг/сут. Следует учитывать, что доза 600 мг/сут не дает дополнительных преимуществ, но хуже переносится. Ввиду возможности развития дозозависимых побочных реакций лечение дозами выше 450 мг/сут не рекомендуется.

В случае пропуска дозы прегабалина необходимо принять следующую дозу как можно скорее, однако не следует принимать пропущенную дозу, если время приема следующей уже подходит.

Прекращение приема прегабалина

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет почечной экскреции в неизменном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2), снижение дозы у пациентов с нарушенной функцией почек должно быть индивидуальным в соответствии с клиренсом креатинина (CL_{cr}), как указано в таблице 1, определяемым по следующей формуле:

$$CL_{cr}(\text{мл/мин}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{вес (кг)}}{\text{креатинин в сыворотке } \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)} \right] (\times 0,85 \text{ для пациентов женского пола})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы гемодиализом (50% препарата за 4 часа). Для пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина следует корректировать в зависимости от функции почек. В дополнение к суточной дозе следует вводить дополнительную дозу сразу после каждого 4-часового сеанса гемодиализа (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (CL _{cr}) (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина*		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сутки)	Максимальная доза (мг/сутки)	
≥ 60	150	600	2 р./сут. или 3 р./сут.
≥ 30 – < 60	75	300	2 р./сут. или 3 р./сут.
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	1 р./сут. или 2 р./сут.
< 15	25	75	Один раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократная доза ⁺

3 р./сут. = три разделенные дозы

2 р./сут. = две разделенные дозы

* Общая суточная доза (мг/сутки) должна быть разделена в соответствии с режимом дозирования, чтобы обеспечить мг/дозу.

⁺ Дополнительная доза – однократная дополнительная доза

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Лица пожилого возраста

Лицам пожилого возраста может потребоваться снижение дозы прегабалина из-за снижения функции почек (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лирика у детей в возрасте до 12 лет и у подростков (12–17 лет) не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Препарат противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Лирика можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к прегабалину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом

В соответствии с современной клинической практикой у некоторых пациентов с сахарным диабетом, которые набирают массу тела на фоне лечения прегабалином, может потребоваться коррекция доз гипогликемических лекарственных средств.

Реакции гиперчувствительности

В рамках пострегистрационного применения поступали сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. Терапию прегабалином следует немедленно прекратить при появлении симптомов ангионевротического отека (таких как отек лица, периоральный отек или отечность верхних дыхательных путей).

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR)

SCAR, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут быть опасными для жизни или привести к летальному исходу, редко наблюдались на фоне терапии прегабалином. При назначении препарата Лирика пациента следует ознакомить с признаками и симптомами кожных реакций с последующим тщательным наблюдением за его состоянием. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих об этих реакциях, терапию прегабалином следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение (при необходимости).

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и психические расстройства

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых людей. В ходе пострегистрационного применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и

нарушении психической деятельности. Поэтому пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность, пока они не оценят возможные эффекты препарата.

Влияние прегабалина на зрение

В контролируемых исследованиях большее количество пациентов, получавших прегабалин, сообщало о снижении остроты зрения, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; в большинстве случаев эти явления исчезали при продолжении приема препарата. В клинических исследованиях, в ходе которых проводилось офтальмологическое обследование, частота снижения остроты зрения и изменений поля зрения была выше у пациентов, получавших прегабалин, чем у пациентов, получавших плацебо; частота изменений заднего дна была выше у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 5.1).

В пострегистрационном периоде также сообщалось о нежелательных реакциях со стороны зрения, включая потерю зрения, нечеткость зрения или другие изменения остроты зрения, многие из которых были преходящими. Прекращение приема прегабалина может привести к исчезновению или улучшению этих симптомов со стороны зрения.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных средств

Недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорогами с целью перехода на монотерапию в случае их комбинированного применения с прегабалином.

Терапия центральной нейропатической боли, связанной с повреждением спинного мозга

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливости. Это может быть связано с аддитивным эффектом сопутствующих лекарственных средств (например, антиспастических средств), необходимых для лечения этого состояния. Это следует учитывать при назначении прегабалина на фоне данного состояния.

Угнетение дыхания

Поступали сообщения о тяжелом угнетении дыхания в связи с применением прегабалина. Пациенты с нарушенной функцией дыхания, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, одновременно принимающие препараты, угнетающие ЦНС, и пожилые люди могут подвергаться более высокому риску возникновения

этой тяжелой побочной реакции. Этим пациентам может потребоваться корректировка дозы (см. раздел 4.2).

Суицидальные мысли и поведение

Сообщалось о суицидных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм развития этого риска не известен. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения наблюдались у пациентов, получавших прегабалин в пострегистрационном периоде (см. раздел 4.8). Эпидемиологическое исследование с использованием дизайна исследования с аутоконтролем (сравнение периодов лечения с периодами отсутствия лечения у отдельных лиц) продемонстрировало доказательства повышенного риска новых проявлений суицидального поведения и смерти в результате самоубийства у пациентов, получавших прегабалин.

Пациентам (и лицам, осуществляющим за ними уход) рекомендовано обращаться за медицинской помощью при возникновении признаков суицидальных мыслей или поведения. Следует отслеживать пациентов на признаки суицидальных мыслей и рассматривать возможность соответствующего лечения. В случае возникновения суицидальных мыслей и поведения следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения прегабалином.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В пострегистрационном периоде сообщалось о явлениях, связанных со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, кишечная непроходимость, паралитическая непроходимость кишечника, запоры), в случаях, когда прегабалин применялся совместно с лекарственными средствами, которые могут вызывать запоры, такими как опиоидные анальгетики. В случае комбинированного приема прегабалина и опиоидов может возникнуть необходимость принятия мер по предотвращению запоров (в особенности у пожилых пациентов и женщин).

Неправильное применение, возможность злоупотребления или зависимость

Прегабалин может вызывать лекарственную зависимость, в том числе и при применении в терапевтических дозах. Сообщалось о случаях злоупотреблений и неправильного применения. Пациенты со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе могут подвергаться более высокому риску неправильного применения прегабалина, злоупотребления и

развития зависимости, поэтому прегабалин следует применять с осторожностью у таких пациентов. Перед назначением прегабалина следует тщательно оценить риск неправильного применения, злоупотребления или зависимости у пациента.

Пациенты, получающие прегабалин, должны находиться под наблюдением на предмет симптомов неправильного применения прегабалина, злоупотребления или развития зависимости, таких как развитие толерантности, необоснованное повышение дозы и компульсивное влечение к лекарственным средствам.

Синдром «отмены»

После прекращения кратковременного или длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих симптомах: бессонница, головная боль, тошнота, беспокойство, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение. Возникновение симптомов отмены после прекращения приема прегабалина может указывать на лекарственную зависимость (см. раздел 4.8). Пациент должен быть проинформирован об этом в начале лечения. Если необходимо прекратить прием прегабалина, рекомендуется делать это постепенно, в течение как минимум 1 недели, независимо от показаний (см. раздел 4.2).

Судороги, включая эпилептический статус и большие судорожные припадки, могут возникать во время терапии прегабалином или вскоре после ее отмены.

Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть проявлений синдрома «отмены» могут зависеть от дозы прегабалина.

Энцефалопатия

Сообщалось о случаях энцефалопатии, в основном у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут спровоцировать энцефалопатию.

Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция

Использование прегабалина в первом триместре беременности может вызвать серьезные врожденные дефекты у будущего ребенка. Прегабалин не рекомендуется применять при беременности, если польза для матери явно не превышает потенциальный риск для плода. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения (см раздел 4.6).

С осторожностью

Почечная недостаточность

Отмечались также случаи развития почечной недостаточности; в некоторых случаях после отмены прегабалина функция почек восстанавливалась.

Хроническая сердечная недостаточность

Были получены отчеты из пострегистрационных источников о случаях хронической сердечной недостаточности у некоторых пациентов, принимавших прегабалин. Эти реакции в основном наблюдаются у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время лечения прегабалином по показанию нейропатическая боль. У таких пациентов прегабалин следует применять с осторожностью. Отмена прегабалина обычно приводит к разрешению возникшей реакции.

Одновременное применение с опиоидами

Следует соблюдать осторожность при назначении прегабалина одновременно с опиоидами в связи с риском развития угнетения ЦНС (см. раздел 4.8). В исследовании «случай-контроль» с участием пациентов, принимавших прегабалин одновременно с опиоидами, наблюдался повышенный риск смертности, связанной с опиоидами, по сравнению с монотерапией опиоидами (скорректированное отношение шансов [сОШ], 1,68 [95% ДИ, 1,19–2,36]). Этот повышенный риск наблюдался при низких дозах прегабалина (≤ 300 мг, сОШ 1,52 [95% ДИ, 1,04–2,22]), и была тенденция к более высокому риску при высоких дозах прегабалина (> 300 мг, сОШ 2,51 [95% ДИ 1,24 – 5,06]).

Лекарственная зависимость

В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом.

Вспомогательные вещества

Препарат Лирика содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Лирика содержит натрий в составе капсулы. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть по сути не содержит натрия.

Препарат Лирика содержит этанол и пропиленгликоль в составе чернил. Пропиленгликоль содержится в незначительных количествах и может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя. Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на каждую капсулу, однако так как этанол выпаривается в процессе производства, необходимо понимать, что он не содержится в конечном продукте.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Прегабалин в основном выводится почками в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому маловероятно, что он подвергается фармакокинетическим взаимодействиям или вызывает их.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

В исследованиях *in vivo* не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные гипогликемические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Совместное применение прегабалина с пероральными контрацептивами норэтистероном и/или этинилэстрадиолом не влияет на фармакокинетику ни одного из веществ в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему

Прегабалин может усиливать действие этанола и лоразепама.

В рамках пострегистрационного опыта применения препарата поступали сообщения о развитии дыхательной недостаточности, комы и летальных исходах у пациентов, принимавших прегабалин и опиоиды и/или другие лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС). Прегабалин может усугублять нарушение когнитивной и больших моторных функций, вызванное оксикодоном.

Взаимодействие препаратов при применении у пациентов пожилого возраста

Исследований специфического фармакодинамического взаимодействия у добровольцев пожилого возраста не проводилось. Исследования взаимодействия осуществлялись исключительно у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста/Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения (см раздел 4.4).

Беременность

Исследования у животных продемонстрировали 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.

Серьезные врожденные пороки развития

Данные скандинавского наблюдательного исследования с участием 2700 беременных женщин, получавших прегабалин в первом триместре, продемонстрировали более высокую распространенность серьезных врожденных пороков развития (МСМ) среди детей (живых или мертворожденных), подвергшихся воздействию прегабалина, по сравнению с детьми матерей, не получавших данный препарат (5,9% по сравнению с 4,1%).

Риск МСМ среди детей, чьи матери получали прегабалин в первом триместре, был немного выше по сравнению с популяцией детей, не подвергшихся воздействию препарата (скорректированный коэффициент распространенности и 95% доверительный интервал: 1,14 (0,96–1,35)), и по сравнению с популяцией, получавшей ламотриджин (1,29 [1,01–1,65]) или дулоксетин (1,39 [1,07–1,82]).

Анализ специфичных пороков развития показал повышенный риск пороков развития нервной системы, глаз, орофациальных расщелин, пороков развития мочевыводящих путей и половых органов, но соответствующие показатели были небольшими, а оценки неточными. Препарат Лирика не рекомендуется применять во время беременности, если только польза для матери явно не перевешивает потенциальный риск для плода.

Лактация

Прегабалин проникает в грудное молоко человека (см. раздел 5.2). Влияние прегабалина на новорожденных детей неизвестно. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Лирика, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Влияние на репродуктивную функцию

Клинические данные о влиянии прегабалина на женскую фертильность отсутствуют.

В клиническом исследовании по оценке влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые мужчины подвергались воздействию прегабалина в дозе 600 мг/сут. Через 3 месяца терапии не было отмечено влияния препарата на подвижность сперматозоидов.

Исследование фертильности у самок крыс показало неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию. Исследования фертильности у самцов крыс показали неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и развитие. Клиническая значимость этих результатов неизвестна (см. раздел 5.3).

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

Препарат Лирика оказывает минимальное или умеренное воздействие на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Прегабалин может вызывать головокружение и сонливость и, следовательно, может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты не должны управлять автомобилем, управлять сложными механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока не станет известно, влияет ли этот лекарственный препарат на их способность выполнять эти действия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Программа клинических исследований прегабалина включала более 8900 пациентов, получавших прегабалин, из которых более 5600 участвовали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение и сонливость. Побочные реакции обычно были легкой или средней степени тяжести. Во всех контролируемых исследованиях частота прекращения лечения из-за побочных реакций составила 12% для пациентов, получавших прегабалин, и 5% для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению лечения прегабалином, были головокружение и сонливость.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органному классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

При лечении центральной невропатической боли, вызванной повреждением спинного мозга, увеличивалась частота побочных реакций в целом, побочных реакций со стороны ЦНС и особенно сонливости (см. раздел 4.4).

Дополнительные реакции, о которых сообщалось в рамках пострегистрационного опыта применения препарата, выделены курсивом в приведенном ниже списке.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Назофарингит				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Нейтропения			
Нарушения со стороны иммунной системы			<i>Реакции гиперчувствительности</i>	<i>Ангионевротический отек, аллергическая реакция</i>		
Нарушения метаболизма		Повышение аппетита	Анорексия,			

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Частота не известна
и питания			гипогликемия			
Психические нарушения		Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо	Галлюцинации, панические атаки, беспокойство, агитация, депрессия, подавленное настроение, повышенное настроение, агрессивность, перепады настроения, деперсонализация, трудности с подбором слов, аномальные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия	Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальные мысли		Лекарственная зависимость
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, головная боль	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность	Обморочные состояния, ступор, миоклония, потеря сознания, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивные расстройства, психические нарушения, нарушения речи, гипорефлексия, гиперестезия, чувство жжения, агевзия, недомогание	Судороги, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм		
Нарушения со стороны органа зрения		Нечеткость зрения, диплопия	Утрата периферического зрения, нарушение	Потеря зрения, кератит, осцил-		

Системно-органний класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Частота не известна
			зрения, отек глаз, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотоопсия, сухость глаз, повышенное слезотечение, раздражение слизистой оболочки глаз	лопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Гиперакузия			
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, <i>хроническая сердечная недостаточность</i>	<i>Удлинение интервала QT</i> , синусовая тахикардия, синусовая аритмия		
Нарушения со стороны сосудов			Гипотензия, гипертония, «приливы», гиперемия, холодные конечности			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость в носу	<i>Отек легких</i> , чувство стеснения в горле		Угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения		Рвота, <i>тошнота</i> , запор, <i>диарея</i> , метеоризм, вздутие живота, сухость во рту	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперсекреция слюны, гипестезия полости рта	Асцит, панкреатит, <i>отек языка</i> , дисфагия		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня печеночных ферментов*	Желтуха	Печеночная недостаточность, гепатит	

Системно-органний класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Частота не известна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, холодный пот		
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Мышечные спазмы, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шеи	Отек суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, ригидность мышц	Рабдомиолиз		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи, дизурия	Почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея, боль в молочных железах	Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость	Генерализованный отек, отек лица, чувство стеснения в груди, боль, лихорадка, жажда, озноб, астения			
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня глюкозы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня калия в крови,	Снижение количества лейкоцитов в крови		

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Частота неизвестна
			снижение массы тела			

* Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

После прекращения кратковременного или длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих симптомах: бессонница, головная боль, тошнота, беспокойство, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение. Эти симптомы могут указывать на наркотическую зависимость. Пациент должен быть проинформирован об этом в начале лечения. Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть проявлений синдрома «отмены» могут зависеть от дозы прегабалина (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

Профиль безопасности прегабалина наблюдался в пяти педиатрических исследованиях у пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет, $n = 295$; 14-дневное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, $n = 175$; исследование фармакокинетики и переносимости, $n = 65$; и два однолетних открытых исследования безопасности, $n = 54$ и $n = 431$) и был аналогичен тому, который наблюдался в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, наблюдаемыми в 12-недельном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, гипертермия, инфекция верхних дыхательных путей, повышенный аппетит, повышенная масса тела и назофарингит. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 14-дневном исследовании лечения прегабалином, были сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и гипертермия (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: г. Астана, 010000, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Тел.: +7 (7172) 78-99-02

Эл. почта: pdic@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: [+375 17 2420029](tel:+375172420029)

Факс: [+375 17 2420029](tel:+375172420029)

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика

Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 60) 830073, (+374 10) 230896, 231682

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл. почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

В рамках пострегистрационного опыта применения препарата наиболее частыми побочными реакциями, наблюдавшимися при передозировке прегабалина, были сонливость, спутанность сознания, возбуждение и беспокойство. Сообщалось также о приступах эпилепсии.

В редких случаях сообщалось о коме.

Лечение

Лечение передозировки прегабалина должно включать общие поддерживающие меры и при необходимости может включать гемодиализ (см. раздел 4.2, таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики.

Код АТХ: N02BF02

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

Механизм действия

Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

Эффективность была показана в исследованиях с участием пациентов с диабетической невропатией, постгерпетической невралгией и травмой спинного мозга. Эффективность не изучалась на других моделях невропатической боли.

Прегабалин изучался в 10 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 13 недель при приеме два раза в сутки (2 р./сут.) и до 8 недель при приеме три раза в сутки (3 р./сут.). В целом профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р./сут. и 3 р./сут. были сопоставимыми.

В клинических испытаниях продолжительностью до 12 недель как при периферической, так и при центральной невропатической боли уменьшение боли наблюдалось в течение 1 недели и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях при периферической невропатической боли у 35% пациентов, получавших прегабалин, и у 18% пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение боли на 50%. Среди пациентов, не испытывающих сонливости, такое улучшение наблюдалось у 33% пациентов, получавших прегабалин, и у 18% пациентов, получавших плацебо. У пациентов с сонливостью частота ответа составила 48% в группе прегабалина и 16% в группе плацебо.

В контролируемом клиническом исследовании центральной невропатической боли у 22% пациентов, получавших прегабалин, и у 7% пациентов, получавших плацебо, было 50%-ное улучшение оценки боли.

Фибромиалгия

Выраженное снижение болевой симптоматики, связанной с фибромиалгией, отмечается при применении прегабалина в дозах от 300 мг до 600 мг в сутки. Эффективность доз 450 и 600 мг в сутки сравнима, однако переносимость 600 мг в сутки обычно хуже.

Также применение прегабалина связано с заметным улучшением в функциональной активности пациентов и снижением выраженности нарушений сна. Применение прегабалина в дозе 600 мг в сутки приводило к более выраженному улучшению сна, по сравнению с дозой 300–450 мг в сутки.

Эпилепсия

Дополнительное лечение

Прегабалин изучался в 3 контролируемых клинических испытаниях продолжительностью 12 недель с приемом либо два раза в сутки, либо три раза в сутки. В целом профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р./сут. и 3 р./сут. были сопоставимыми.

Снижение частоты приступов наблюдалось на первой неделе лечения.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин изучался в 6 контролируемых исследованиях продолжительностью 4–6 недель, в исследовании среди пациентов пожилого возраста продолжительностью 8 недель и в продолжительном исследовании профилактики рецидивов с двойной слепой фазой профилактики рецидивов продолжительностью 6 месяцев.

Облегчение симптомов ГТР по Шкале оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А) наблюдалось на первой неделе терапии.

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4–8 недель) у 52% пациентов, получавших прегабалин, и у 38% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50%-е улучшение общего балла НАМ-А от исходного уровня до конечной точки.

В контролируемых исследованиях более высокая доля пациентов, получавших прегабалин, сообщала о снижении остроты зрения, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; в большинстве случаев эти явления исчезали при продолжении приема препарата. Офтальмологическое тестирование (включая проверку остроты зрения, формальную проверку поля зрения и исследование глазного дна с расширением) было проведено более чем у 3600 пациентов в рамках контролируемых клинических исследований. Среди 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. Изменения глазного дна наблюдались у 1,7% пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1% пациентов, получавших плацебо.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве дополнительной терапии эпилепсии у детей в возрасте до 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные явления, наблю-

даемые в исследовании фармакокинетики и переносимости, в которое были включены пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n=65$) с парциальными припадками, были аналогичны таковым у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве дополнительной терапии для лечения парциальных припадков, и два одногодичных открытых исследования безопасности с участием 54 и 431 ребенка соответственно в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией указывают на то, что нежелательные явления в виде лихорадки и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались у детей чаще, чем в исследованиях взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании детям (в возрасте 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. Доля субъектов со снижением частоты парциальных припадков не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем составила 40,6 % субъектов, получавших прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут ($p=0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1 % субъектов, получавших прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут ($p=0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6% получавших плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании педиатрические пациенты (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) получали прегабалин 7 мг/кг/сут, прегабалин 14 мг/кг/сут или плацебо. Медиана 24-часовой частоты припадков на исходном уровне и при последнем посещении 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- преобразованную частоту парциальных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут не продемонстрировал улучшения по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТК) 219 пациентов (в возрасте от 5 до 65 лет, из которых 66 были в возрасте от 5 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 5 мг/кг/сут (максимум 300 мг/сут), 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо в качестве дополнительной терапии. Процент субъектов со снижением частоты приступов ПГТК не менее чем на 50% составил 41,3%, 38,9% и 41,7% для прегабалина 5 мг/кг/сут, прегабалина 10 мг/кг/сут и плацебо соответственно.

Монотерапия (вновь диагностированные пациенты)

Прегабалин изучался в 1 контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с приемом два раза в сутки. Прегабалин не уступал ламотриджину на основании конечной точки отсутствия приступов через 6 месяцев. Прегабалин и ламотриджин были одинаково безопасны и хорошо переносились.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается при приеме натощак, пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 1 часа после однократного и многократного приема. Биодоступность прегабалина при пероральном приеме оценивается как $\geq 90\%$ и не зависит от дозы. После повторного приема равновесное состояние достигается в течение 24–48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при приеме с пищей, что приводит к снижению C_{\max} примерно на 25–30% и задержке T_{\max} примерно до 2,5 часов. Однако прием прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень всасывания прегабалина.

Распределение

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

Биотрансформация

Прегабалин подвергается незначительному метаболизму у людей. После введения дозы прегабалина, меченного радиоактивным изотопом, приблизительно 98% радиоактивности, обнаруженной в моче, представляли собой неизмененный прегабалин. N-метилированное производное прегабалина, основного метаболита прегабалина, обнаруживаемого в моче, составляло 0,9% дозы. В доклинических исследованиях не было выявлено признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет почечной экскреции в неизменном виде.

Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина.

Необходима коррекция дозы у пациентов со сниженной функцией почек или находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.2 Таблица 1).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина является линейной в рекомендуемом диапазоне суточных доз. Межсубъектная фармакокинетическая вариабельность прегабалина низкая (< 20%). Фармакокинетика многократных доз предсказуема на основании данных однократной дозы. Поэтому нет необходимости в рутинном мониторинге концентрации прегабалина в плазме.

Пол

Клинические исследования показывают, что пол не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме.

Почечная недостаточность

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно выводится из плазмы с помощью гемодиализа (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме снижается примерно на 50%). Поскольку почечная элиминация является основным путем выведения, у пациентов с почечной недостаточностью необходимо снижение дозы с последующим увеличением после гемодиализа (см. раздел 4.2, таблица 1).

Печеночная недостаточность

Специфических фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Поскольку прегабалин не подвергается значительному метаболизму и выводится преимущественно в неизменном виде с мочой, маловероятно, что нарушение функции печени приведет к значительному изменению концентрации прегабалина в плазме крови.

Дети

Фармакокинетику прегабалина оценивали у детей 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) при дозах 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/сут в исследовании фармакокинетики и переносимости.

После перорального приема прегабалина педиатрическими пациентами натошак время достижения максимальной концентрации в плазме было одинаковым для всех возрастных групп и составляло от 0,5 до 2 часов после приема.

Параметры C_{\max} и AUC прегабалина увеличивались линейно с увеличением дозы в каждой возрастной группе. AUC была ниже на 30% у детей с массой тела менее 30 кг из-за увеличения клиренса с поправкой на массу тела на 43% у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

Конечный период полувыведения прегабалина у детей в возрасте до 6 лет составляет в среднем около 3–4 часов, а у детей в возрасте 7 лет и старше — от 4 до 6 часов.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс креатинина был значимой ковариантной величиной клиренса прегабалина при пероральном приеме, масса тела была значимой ковариантной величиной кажущегося объема распределения прегабалина при пероральном приеме, и эти взаимосвязи были сопоставимы у детей и взрослых пациентов.

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

Лица пожилого возраста

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению с возрастом. Это снижение перорального клиренса прегабалина согласуется со снижением клиренса креатинина, связанным с увеличением возраста. Снижение дозы прегабалина может потребоваться у пациентов с возрастными нарушениями функции почек (см. раздел 4.2, таблица 1).

Кормящие матери

Фармакокинетику прегабалина в дозе 150 мг, принимаемой каждые 12 часов (суточная доза 300 мг), оценивали у 10 кормящих женщин, у которых после родов прошло не менее 12 недель. Лактация практически не влияла на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин выделялся с грудным молоком в средних равновесных концентрациях приблизительно 76% от концентрации в плазме крови матери. Расчетная доза для младенцев из грудного молока (при среднем потреблении молока 150 мл/кг/сутки) для женщин, получающих 300 мг/сут или максимальную дозу 600 мг/сут, составит 0,31 или 0,62 мг/кг/сут соответственно. Эти

расчетные дозы составляют примерно 7% от общей суточной материнской дозы в пересчете на мг/кг.

5.3. Данные доклинической безопасности

В традиционных исследованиях фармакологической безопасности на животных прегабалин хорошо переносился в клинически значимых дозах. В исследованиях токсичности повторных доз у крыс и обезьян наблюдались эффекты на ЦНС, включая гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Повышенная частота атрофии сетчатки, обычно наблюдаемая у пожилых белых крыс, наблюдалась после длительного воздействия прегабалина при воздействии, в ≥ 5 раз превышающем среднее воздействие на человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе.

Прегабалин не оказывал тератогенного действия на мышей, крыс и кроликов. Токсичность для плода у крыс и кроликов наблюдалась только при воздействии, значительно превышающем воздействие на человека. В исследованиях пренатальной/постнатальной токсичности прегабалин индуцировал токсическое воздействие на развитие потомства у крыс при воздействии, в > 2 раза превышающем максимально рекомендуемое воздействие на человека.

Неблагоприятный эффект на фертильность у самцов и самок крыс наблюдалось только при воздействии, значительно превышающем терапевтическое. Побочное действие на репродуктивные органы самцов и параметры спермы было обратимым и возникало только при воздействиях, значительно превышающих терапевтическую дозу, или было связано со спонтанными дегенеративными процессами в репродуктивных органах самцов у крыс. Поэтому эффекты считались малозначительными или не имели клинического значения.

Прегабалин не является генотоксичным по результатам серии тестов *in vitro* и *in vivo*.

Двухлетние исследования канцерогенности прегабалина проводились на крысах и мышах. Опухоли не наблюдались у крыс при воздействии препарата до 24 раз больше, чем среднее воздействие на человека при максимальной рекомендованной клинической дозе 600 мг/день. У мышей не было обнаружено повышения частоты возникновения опухолей при воздействии, аналогичном среднему воздействию на человека, но при более высоких дозах наблюдалось повышение частоты гемангиосаркомы. Негенотоксичный механизм образования опухоли у мышей, вызванной прегабалином, включает изменения тромбоцитов и связанное с ним разрастание клеток эндотелия. Эти изменения тромбоцитов не наблюдались

ни у крыс, ни у людей, исходя из краткосрочных и ограниченных долгосрочных клинических данных. Нет никаких доказательств того, что они связаны с риском для человека.

У ювенильных крыс виды токсичности качественно не отличаются от наблюдаемых у взрослых крыс. Однако молодые крысы более чувствительны. При терапевтических воздействиях отмечались клинические признаки гиперактивности ЦНС и бруксизма, некоторые изменения роста (преходящее угнетение прибавки массы тела). Влияние на цикл эструса наблюдалось при 5-кратном терапевтическом воздействии на человека. Сниженная акустическая реакция вздрагивания наблюдалась у молодых крыс через 1–2 недели после воздействия, в > 2 раза превышающем терапевтическое воздействие для человека. Через девять недель после приема препарата этот эффект больше не наблюдался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Тальк

Состав капсулы

Корпус: краситель железа оксид красный (для дозировок 100 мг и 200 мг), титана диоксид, натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Крышечка: краситель железа оксид красный (для дозировок 75 мг, 100 мг, 200 мг и 300 мг), титана диоксид, натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Состав чернил

Шеллак, этанол*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный*, калия гидроксид, вода очищенная*, краситель железа оксид черный.

* Выпаривается в процессе производства. Не содержится в конечном продукте.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 14 или 21 капсул в блистере из поливинилхлорида и алюминиевой фольги.

1 или 4 блистера по 14 капсул, 4 блистера по 21 капсуле или 10 блистеров по 10 капсул в картонной пачке с контролем первого вскрытия вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

Республика Казахстан

ИП «Имиров Н.Ж.»

050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Бухар Жырау, 75, кв. 7

Телефон: +7 708 972 27 97; +7 727 972 27 97

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com

Республика Беларусь

220025, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Курганная 2, кв.14

Телефон: +37 5293564228

Электронная почта: by.pv@cratia.ua; infosafety.cis@viatris.com

Республика Армения

0012, Армения, г. Ереван, ул. Комитас 7/4, кв. 12

Телефон: +374 44 838833

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com; apotheka.office@gmail.com

Кыргызская Республика

720028, Кыргызская Республика, г. Бишкек, 7 микрорайон, д. 49, оф.11

Телефон: +996 559 777 147

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com; aida.satibaldieva@cratia.ua

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лирика доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.