



**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ЛИРИКА (LYRICA)
(ПРЕГАБАЛИН)**

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от « 13 -04- 2020 » г. № 431

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Название лекарственного средства: ЛИРИКА / LYRICA
Международное непатентованное название: ПРЕГАБАЛИН / PREGABALIN

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противозипептические средства.
Код АТХ: N03AX16

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активное вещество: прегабалин 75 мг или 150 мг.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1. «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Твердые капсулы.

Капсулы 75 мг - твердые желатиновые капсулы 4 размера с белым непрозрачным корпусом и оранжевой непрозрачной крышечкой с надписью на крышечке черными чернилами Pfizer, а на корпусе PGN 75, содержащие порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 150 мг - твердые желатиновые капсулы 2 размера с белым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышечкой с надписью на крышечке черными чернилами Pfizer, а на корпусе PGN 150, содержащие порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

4.1. Показания для применения

Нейропатическая боль

Препарат Лирика показан для лечения периферической и центральной нейропатической боли у взрослых.

Эпилепсия

Препарат Лирика показан в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат Лирика показан для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых.

4.2. Дозировка и способ применения

Режим дозирования

Препарат назначается в дозе от 150 мг до 600 мг, разделенной на два или три приема.

Нейропатическая боль

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

Эпилепсия

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата доза может быть увеличена через 1 неделю до 300 мг в сутки. Еще через неделю дозу препарата можно повысить до максимальной дозы – 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат назначается в дозе от 150 мг до 600 мг в сутки, разделенной на два или три приема. Необходимость лечения должна регулярно пересматриваться.

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата доза может быть увеличена до 300 мг в сутки через 1 неделю. На протяжении следующей недели доза может быть повышена до 450 мг в сутки. Еще через неделю дозу препарата можно повысить до максимальной дозы – 600 мг в сутки.

Отмена прегабалина

Согласно современной клинической практике при необходимости отмены прегабалина его дозу рекомендуется снижать постепенно в течение, как минимум, 1 недели, независимо от показаний (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Побочное действие»).

Нарушение функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет экскреции почками в виде неизмененного препарата. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2 «Фармакокинетика»), снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек должно осуществляться в индивидуальном порядке с учетом клиренса креатинина (Cl_{Cr}) (как указано в таблице 1), который определяют по следующей формуле:

$$Cl_{Cr}(\text{мл/мин}) = \left(\frac{1,23 \times [140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}} \right) (\times 0,85 \text{ для женского пола})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа (50% препарата через 4 часа). У пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе препарата сразу после 4-часовой процедуры гемодиализа следует принять дополнительную дозу препарата (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/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
≥ 60	150	600	2 раза/сут или 3 раза/сут
≥ 30 и < 60	75	300	2 раза/сут или 3 раза/сут
≥ 15 и < 30	25–50	150	Один раз в сутки или 2 раза/сут
< 15	25	75	Один раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократная доза ⁺

3 раза/сут — три раза в сутки

2 раза/сут — два раза в сутки

* Для того, чтобы получить дозу препарата в мг на один прием общую суточную дозу препарата (мг/сут) необходимо разделить на количество приемов, указанных в колонке режим дозирования.

⁺ Дополнительная доза принимается однократно.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2 «Фармакокинетика»).

Популяция пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Лирика у детей младше 12 лет и подростков (в возрасте 12–17 лет) не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные отражены в разделах 4.8 «Побочное действие», 5.1 «Фармакодинамика» и 5.2 «Фармакокинетика», однако сформулировать конкретные рекомендации по режиму дозирования на данный момент не представляется возможным.

Применение у пациентов пожилого возраста Пациентам пожилого возраста может понадобиться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. раздел 5.2 «Фармакокинетика»).

Способ применения

Препарат Лирика можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Препарат Лирика предназначен только для перорального применения.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (перечисленных в разделе 2 «Качественный и количественный состав»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом

Согласно современной клинической практике некоторым пациентам с сахарным диабетом в случае повышения массы тела во время применения прегабалина, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. Необходимо немедленно прекратить прием прегабалина при появлении таких симптомов ангионевротического отека, как отек лица, околоротовой области или верхних дыхательных путей.

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и психическое расстройство

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые могут повышать вероятность возникновения случайной травмы (падения) у пациентов пожилого возраста. В период пострегистрационного применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и психических расстройств. Поэтому следует порекомендовать пациентам соблюдать осторожность до тех пор, пока им не станут известны возможные эффекты лекарственного препарата.

Эффекты, связанные со зрением

В контролируемых исследованиях у пациентов, получавших лечение прегабалином, чаще наблюдалось ухудшение четкости зрения, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев это побочное проявление исчезало при продолжении применения препарата. В клинических исследованиях, в которых проводилось офтальмологическое обследование, частота случаев снижения остроты зрения и изменения полей зрения была выше у пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; частота изменений со стороны глазного дна была выше у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 5.1 «Фармакодинамика»).

В период пострегистрационного применения препарата также были зафиксированы нежелательные явления со стороны органа зрения, в том числе потеря зрения, нечеткое зрение или другие изменения остроты зрения, многие из которых носили транзиторный характер. После отмены препарата эти зрительные симптомы могут исчезать или может уменьшаться их выраженность.

Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях развития почечной недостаточности. В некоторых случаях после прекращения приема прегабалина функция почек восстанавливалась.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов

Имеется недостаточное количество данных об отмене других противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорогами при добавлении прегабалина к проводимой терапии с целью перехода на монотерапию прегабалином.

Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и продолжительного применения прегабалина у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были отмечены следующие явления: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение, свидетельствующие о физической зависимости. Следует сообщить пациенту об этом в начале лечения.

На фоне применения прегабалина или вскоре после окончания терапии могут возникать судороги, включая эпилептический статус и малые эпилептические приступы.

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

Застойная сердечная недостаточность

В период пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших прегабалин. Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших прегабалин по нейропатическим показаниям. Поэтому прегабалин у данной категории пациентов следует применять с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Лечение центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, повышается общая частота нежелательных реакций, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и особенно сонливости, что может быть обусловлено аддитивным эффектом, вызванным сопутствующими лекарственными средствами (например, антиспастическими препаратами), необходимыми для лечения этого состояния. Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении прегабалина в данной ситуации.

Суицидальное мышление и поведение

У пациентов, получавших противосудорожные препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы случаи суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных лекарственных средств также продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидального мышления и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышения данного риска при применении прегабалина.

В связи с этим, следует контролировать состояние пациентов на предмет признаков появления суицидального мышления и поведения и рассмотреть возможность проведения соответствующего лечения. Пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления или поведения.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В период пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы явления, связанные со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника и запор), при одновременном применении прегабалина и лекарственных средств, которые могут вызывать развитие запора, таких как опиоидные анальгетики. При одновременном применении прегабалина и опиоидов можно рассмотреть возможность применения мер для предупреждения развития запора (в особенности у пациентов женского пола и пожилого возраста).

Одновременное применение с опиоидами

Следует проявлять осторожность при одновременном применении прегабалина с опиоидами из-за риска угнетения ЦНС (см. раздел 4.5 «Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). В исследовании «случай-контроль» пациентов, получавших опиоиды, в группе пациентов, принимавших прегабалин одновременно с опиоидами, наблюдался повышенный риск смерти, связанной с опиоидами, по сравнению с группой пациентов, получавших только опиоиды (скорректированное

отношение шансов [aOR], 1,68 [95% ДИ, 1,19-2,36]). Данное повышение риска наблюдалось при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, aOR 1,52 [95% ДИ, 1,04 – 2,22]), также наблюдалась тенденция к повышению риска при применении более высоких доз прегабалина (> 300 мг, aOR 2,51 [95% ДИ 1,24 – 5,06]).

Неправильное применение, аддиктивный потенциал или зависимость

Сообщалось о случаях неправильного применения и злоупотребления препаратом, а также развития зависимости. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с наличием в анамнезе злоупотребления лекарственными средствами и вести наблюдение за такими пациентами с целью выявления признаков неправильного применения, злоупотребления прегабалином или развития зависимости (сообщалось о развитии устойчивости, повышении дозы препарата и поведении, направленном на поиск лекарственного средства).

Энцефалопатия

Сообщалось о случаях энцефалопатии, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут приводить к развитию энцефалопатии.

Непереносимость лактозы

Лирика содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Поскольку прегабалин преимущественно экскретируется в неизмененном виде с мочой и лишь незначительно метаболизируется в организме человека ($<2\%$ принятой дозы препарата выводится с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками плазмы крови, то маловероятно, что прегабалин может вступать в фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными средствами или быть объектом подобного взаимодействия.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

Таким образом, в исследованиях *in vivo* не наблюдали значимого клинического фармакокинетического взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Проведенный популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные противодиабетические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывали клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина и пероральных контрацептивов - норэтистерона и/или этинилэстрадиола - не влияет на фармакокинетику этих препаратов в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему

Прегабалин может усиливать эффекты этанола и лоразепама. В ходе пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях дыхательной недостаточности, комы и смерти у пациентов, которые одновременно принимали прегабалин и опиоиды и/или другие депрессанты центральной нервной системы (ЦНС). Прегабалин, по-видимому, усиливает нарушения когнитивной функции и крупной моторики, обусловленные оксикодоном.

Взаимодействие между лекарственными средствами у лиц пожилого возраста

Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводились. Исследования взаимодействия с лекарственными средствами проводились только с участием взрослых.

4.6. Беременность и грудное вскармливание

Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщины детородного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

Беременность

Адекватные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Лирика не следует применять у беременных женщин без явной необходимости (когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Грудное вскармливание

Прегабалин выделяется с грудным молоком (см. раздел 5.2 «Фармакокинетика»). Влияние прегабалина на новорожденных/детей не установлено. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии прегабалином следует принимать, учитывая преимущество грудного вскармливания для ребенка и значимость терапии для матери.

Фертильность

Клинические данные о влиянии прегабалина на фертильность у женщин отсутствуют.

В клиническом исследовании для оценки влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые мужчины получали прегабалин в дозе 600 мг/сут. Через 3 месяца лечения влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало.

Исследование фертильности на самках крыс продемонстрировало неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию. Исследования фертильности на самцах крыс продемонстрировали неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и эмбриофетальное развитие. Клиническая значимость этих результатов не известна.

4.7. Влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования

Препарат Лирика может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования. Препарат Лирика может вызывать головокружение и сонливость, и потому может влиять на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами, работы со сложной техникой или выполнения других потенциально опасных видов работ до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на их способность выполнять такие действия.

4.8. Побочное действие

Клиническая программа исследований прегабалина включала более 8900 пациентов, подвергшихся воздействию прегабалина, из которых 5600 участвовали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные явления, как правило, были легкими или умеренными по интенсивности. Во всех контролируемых исследованиях частота случаев прекращения лечения по причине развития нежелательных реакций составляла 12% у пациентов, получавших прегабалин, и 5% – у пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенные нежелательные реакции, которые приводили к прекращению лечения в группах лечения прегабалином, включали головокружение и сонливость.

В таблице 2 отображены все нежелательные реакции, которые наблюдались с большей частотой, чем в группе плацебо и более чем у одного пациента. Нежелательные реакции перечислены по классам систем органов и частоте проявления (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 ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным). В каждой группе частоты встречаемости нежелательные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Перечисленные ниже нежелательные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или с применением сопутствующих лекарственных средств.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, отмечено повышение общей частоты нежелательных реакций, частоты нежелательных реакций со стороны ЦНС и в особенности сонливости (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Дополнительные реакции, зафиксированные в период пострегистрационного наблюдения, выделены курсивом.

Таблица 2. Нежелательные реакции прегабалина

Класс систем органов	Нежелательные лекарственные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто	Назофарингит
Нарушения со стороны крови или лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	<i>Гиперчувствительность</i>
Редко	<i>Ангioneвротический отек, аллергическая реакция</i>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Повышенный аппетит
Нечасто	Анорексия и гипогликемия
Нарушения психики	
Часто	Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница и снижение либидо
Нечасто	Галлюцинации, приступы паники, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, <i>агрессия</i> , перемены в настроении, деперсонализация, затруднения с подбором слов, тревожные сновидения, повышение либидо, аноргазмия и апатия
Редко	Расторженность

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто	Головокружение, сонливость, головная боль
Часто	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезии, гипестезии, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность
Нечасто	Обморок, патологическое оцепенение, миоклонус, <i>потеря сознания</i> , психомоторная гиперактивность, дискинезия, ортостатическое головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивное расстройство, <i>психическое расстройство</i> , расстройство речи, гипорефлексия, гиперестезия, ощущение жжения, агевзия и <i>общее недомогание</i>
Редко	<i>Судороги</i> , паросмия, гипокинезия и дисграфия

Нарушения со стороны органа зрения

Часто	Нечеткое зрение и диплопия
Нечасто	Утрата периферического зрения, нарушение зрения, опухание глаза, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение глаз
Редко	<i>Потеря зрения</i> , <i>кератит</i> , осциллопсия, нарушение объемного зрения, мидриаз, страбизм и яркость зрительного восприятия

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто	Вертиго
Нечасто	Гиперакузия

Нарушения со стороны сердца

Нечасто	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия и <i>застойная сердечная недостаточность</i>
Редко	<i>Удлинение интервала QT</i> , синусовая тахикардия и синусовая аритмия

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови, гиперемия и холодные конечности
---------	---

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп и сухость слизистой носа
Редко	<i>Отек легких</i> и чувство стеснения в горле

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто	Рвота, <i>тошнота</i> , запор, <i>диарея</i> , метеоризм, вздутие живота и сухость во рту
Нечасто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперсекреция слюнных желез и оральная гипестезия
Редко	Асцит, панкреатит, <i>отек языка</i> и дисфагия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто	Повышение активности печеночных ферментов*
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз и зуд
Редко	<i>Синдром Стивенса — Джонсона</i> , холодный пот

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечности, спазм мышц шейного отдела позвоночника
Нечасто	Опухание суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее и ригидность мышц
Редко	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, <i>задержка мочи</i>
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Часто	Эректильная дисфункция
Нечасто	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея и боль в молочной железе
Редко	Аменорея, выделения из молочной железы, увеличение молочных желез и <i>гинекомастия</i>
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, <i>отек лица</i> , сдавление в груди, боль, гипертермия, жажда, озноб и астения
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Повышение уровня креатинфосфокиназы крови, повышение уровня глюкозы крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня калия в крови и снижение массы тела
Редко	Снижение количества лейкоцитов

* Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и продолжительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были отмечены следующие реакции: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, гипергидроз и головокружение, свидетельствующие о физической зависимости. Следует сообщить пациенту об этом в начале лечения.

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

Популяция пациентов детского возраста

Профиль безопасности прегабалина, наблюдавшийся в четырех педиатрических исследованиях у пациентов с парциальными судорожными приступами 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 1-годичное открытое дополнительное исследование безопасности, n = 54), был схож с профилем безопасности прегабалина, наблюдавшимся в исследованиях у взрослых с эпилепсией. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, которые наблюдались в ходе исследования с продолжительностью 12 недель с применением препарата прегабалин, были сонливость, повышение температуры тела, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение веса и назофарингит. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися во время 14-дневного исследования в процессе лечения прегабалином,

были: сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и гипертермия. (см. разделы 4.2 «Дозировка и способ применения», 5.1 «Фармакодинамика» и 5.2 «Фармакокинетика»).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства огромное значение представляют сообщения о подозреваемых побочных реакциях, для чего рекомендуется осуществлять постоянное наблюдение за соотношением польза/риск для лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуют сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему представления отчетов.

4.9. Передозировка

Наиболее распространенные нежелательные реакции, наблюдавшиеся при передозировке прегабалина в период пострегистрационного применения препарата, включали сонливость, состояние спутанности сознания, тревожное возбуждение и беспокойство. Также отмечались судороги.

Сообщалось о редких случаях развития комы.

Лечение передозировки прегабалином должно включать общие поддерживающие меры и, в случае необходимости, проведение гемодиализа (см. раздел 4.2 «Дозировка и способ применения», таблицу 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

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

Механизм действия

Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ($\alpha_2\text{-}\delta$ белком) потенциал-зависимых кальциевых каналов клеток центральной нервной системы.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

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

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

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

В контролируемых клинических исследованиях периферической нейропатической боли у 35% пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 18% пациентов, получавших

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

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

Эпилепсия

Дополнительное лечение

Прегабалин изучали в 3 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель с применением препарата два раза в сутки (2 раза/сут) или три раза в сутки (3 раза/сут). В целом, профили безопасности и эффективности режимов дозирования 2 раза/сут и 3 раза/сут были схожими.

Снижение частоты приступов отмечали на 1 неделе лечения.

Популяция пациентов детского возраста

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве средства дополнительной терапии эпилепсии у детей в возрасте до 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании фармакокинетики и переносимости, проводившемся с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n = 65$) с простыми парциальными судорожными приступами, были схожи с нежелательными явлениями, наблюдавшимися 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 с целью оценки эффективности и безопасности применения прегабалина в качестве средства дополнительной терапии простых парциальных судорожных приступов, а также результаты 1-годичного открытого исследования безопасности с участием 54 детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией указывают на то, что у детей чаще, чем у взрослых с эпилепсией, отмечалось повышение температуры тела и развитие инфекций верхних дыхательных путей (см. разделы 4.2 «Дозировка и способ применения», 4.8 «Побочное действие» и 5.2 «Фармакокинетика»).

В плацебо-контролируемом исследовании с продолжительностью 12 недель пациенты детского возраста (в возрасте от 4 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут до максимальной дозы 150 мг/сут, прегабалин 10 мг/кг/сут до максимальной дозы 600 мг/сут или плацебо. У 40,6% пациентов, получавших лечение прегабалином в дозе 10 мг/кг/сут ($p=0,0068$ по сравнению с плацебо), у 29,1% пациентов, получавших лечение прегабалином в дозе 2,5 мг/кг/сут ($p=0,2600$ по сравнению с плацебо) и у 22,6% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50% снижение частоты случаев простых парциальных судорожных приступов по сравнению с исходным уровнем.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании пациентам детского возраста (от 1 месяца до 4 лет) назначался прегабалин в дозе 7 мг/кг/день, прегабалин в дозе 14 мг/кг/день или плацебо. Медиана 24-часовой частоты приступов в начале исследования и при последнем посещении составила 4,7 и 3,8 для прегабалина в дозе 7 мг/кг/день, 5,4 и 1,4 для прегабалина в дозе 14 мг/кг/день и 2,9 и 2,3 для плацебо, соответственно. Применение прегабалина в дозе 14 мг/кг/день приводило к значительному снижению логарифмических значений частоты простых парциальных судорожных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); прегабалин в дозе 7 мг/кг/день не показал улучшения по сравнению с плацебо.

Монотерапия (пациенты с впервые диагностированным заболеванием)

Прегабалин изучали в 1 контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с применением препарата два раза в сутки (2 раза/сут). Прегабалин не достиг не меньшей эффективности по сравнению с ламотриджином на основании конечной точки, за которую было принято 6-месячное отсутствие судорожных приступов. Прегабалин и ламотриджин обладали сходной безопасностью и переносимостью.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин изучали в рамках 6 контролируемых исследований продолжительностью 4–6 недель, в исследовании у пациентов пожилого возраста продолжительностью 8 недель и в долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов с двойной слепой фазой профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

Уменьшение выраженности симптомов ГТР по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A) наблюдалось на 1 неделе.

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 4–8 недель у 52% пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 38% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50% улучшение суммарной оценки по шкале HAM-A с начала исследования до конечной точки.

В контролируемых исследованиях у большей доли пациентов, получавших лечение прегабалином, было зарегистрировано нечеткое зрение по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, которое в большинстве случаев разрешалось при продолжении применения препарата. В контролируемых клинических исследованиях офтальмологическое обследование (включая оценку остроты зрения, исследование полей зрения и фундоскопию при расширенном зрачке) было проведено более чем у 3600 пациентов. Среди этих пациентов снижение остроты зрения наблюдалось у 6,5% пациентов, получавших прегабалин, и у 4,8% пациентов, получавших плацебо. Изменение полей зрения было выявлено у 12,4% пациентов, получавших прегабалин, и у 11,7% пациентов, получавших плацебо. Изменения со стороны глазного дна были выявлены у 1,7% пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1% пациентов, получавших плацебо.

5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели прегабалина в равновесном состоянии были схожими у здоровых добровольцев, у пациентов с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты, и у пациентов с хронической болью.

Всасывание

Прегабалин быстро всасывается после приема внутрь натощак. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час как при однократном, так и многократном приеме препарата. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет $\geq 90\%$ и не зависит от дозы препарата. При повторном применении равновесное состояние достигается через 24–48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при его приеме с пищей, в результате чего C_{\max} снижается приблизительно на 25–30%, а t_{\max} увеличивается приблизительно до 2,5 часов. Однако прием прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень его всасывания.

Распределение

В доклинических исследованиях было установлено, что прегабалин проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Также было показано, что прегабалин проникает через плаценту и выделяется с молоком в период лактации у крыс. У

человека кажущийся объем распределения прегабалина после перорального приема составляет около 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Прегабалин практически не подвергается метаболизму у человека. После приема дозы радиоактивно меченного прегабалина приблизительно 98% радиоактивности выводится с мочой в виде неизмененного препарата. На долю N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом прегабалина, обнаруживаемым в моче, приходилось 0,9% от принятой дозы препарата. В доклинических исследованиях не было отмечено признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет экскреции почками в виде неизмененного препарата. Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. подраздел «Нарушение функции почек» раздела 5.2 «Фармакокинетика»).

Пациентам со сниженной функцией почек или пациентам, находящимся на гемодиализе, необходима коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2 «Дозировка и способ применения», таблица 1).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина в рекомендуемом диапазоне суточных доз имеет линейный характер. Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики прегабалина низкая (< 20%). Фармакокинетику препарата при многократном приеме можно предсказать исходя из данных фармакокинетики при однократном приеме. Поэтому необходимость в рутинном мониторинге концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

Пол

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

Нарушение функции почек

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме снижается приблизительно на 50%). Поскольку выведение почками является основным путем элиминации препарата, пациентам с нарушением функции почек необходимо снижение дозы препарата, а пациентам после гемодиализа — дополнительные дозы препарата (см. раздел 4.2 «Дозировка и способ применения», таблица 1).

Нарушение функции печени

Специальные фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Поскольку прегабалин не подвергается значительному метаболизму и выделяется преимущественно в неизмененном виде с мочой, то маловероятно, что нарушение функции печени будет оказывать влияние на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Популяция пациентов детского возраста

Оценку фармакокинетики прегабалина проводили в исследовании фармакокинетики и переносимости у детей с эпилепсией (в возрастных группах: от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при приеме препарата в дозах 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/сут.

В целом время достижения максимальной концентрации в плазме крови после приема прегабалина внутрь натошак у детей всех возрастных групп было схожим и варьировало в диапазоне от 0,5 часов до 2 часов после приема препарата.

В каждой возрастной группе отмечалось линейное увеличение C_{max} и AUC прегабалина с увеличением дозы препарата. У детей с массой тела менее 30 кг значение AUC было на 30% ниже вследствие увеличения клиренса, скорректированного по массе тела, на 43% по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

Терминальный период полувыведения прегабалина составлял в среднем 3-4 часа у детей младше 6 лет и 4-6 часа у детей в возрасте 7 лет и старше.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс креатинина был значимой ковариатой для клиренса прегабалина при пероральном приеме препарата, а масса тела была значимой ковариатой для видимого объема распределения при пероральном приеме препарата и эти взаимосвязи были схожи у детей и взрослых.

Изучение фармакокинетики прегабалина у детей младше 3 месяцев не проводилось (см. разделы 4.2 «Дозировка и способ применения», 4.8 «Побочное действие» и 5.1 «Фармакодинамика»).

Пациенты пожилого возраста

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению в более пожилом возрасте. Это снижение клиренса при пероральном приеме прегабалина согласуется со снижением клиренса креатинина, связанного с увеличением возраста. Пациентам с возрастными нарушениями функции почек может понадобиться снижение дозы прегабалина (см. раздел 4.2 «Дозировка и способ применения», таблица 1).

Женщины, кормящие грудью

Оценку фармакокинетики прегабалина выполняли у 10 женщин, кормящих грудью, у которых прошло не менее 12 недель после родов. Препарат назначали в дозе 150 мг каждые 12 ч (суточная доза 300 мг). Кормление грудью не оказывало влияния на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин проникал в грудное молоко со средней равновесной концентрацией равной около 76% от концентрации в плазме крови. Рассчитанная доза для новорожденного, получаемая из грудного молока женщины (считая, что среднее потребление молока составляет 150 мл/кг/сут), принимавшей 300 мг/сут или максимальную дозу 600 мг/сут составляет 0,31 или 0,62 мг/кг/сут, соответственно. Таким образом, рассчитанные дозы составляют около 7% от суммарной суточной дозы для матери при расчёте в мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, тальк (E553).

Оболочка капсул: желатин и титана диоксид (E171); *оранжевая оболочка капсул:* железа оксид красный (E172); *белая оболочка капсул:* натрия лаурилсульфат (E 487), кремния диоксид коллоидный (E551).

Чернила для печатания: шеллак (E904), железа оксид черный (E172), пропиленгликоль (E1520), калия гидроксид (E525).

6.2. Несовместимости

Неприменимо.

6.3. Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Специальные указания по хранению

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Упаковка

Капсулы 75 мг или 150 мг. 14 капсул в блистере, 1 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Специальные меры предосторожности при удалении, а также другие меры обращения с препаратом

Никаких специальных требований нет.

6.7. Условия отпуска

Отпуск из аптек по рецепту.

7. ЗАЯВИТЕЛЬ

Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA

8. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Пфайзер Мануфактуринг Германия ГмбХ, Германия / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, тел. 375-17-218-14-80, факс 375-17-218-14-81

Дата пересмотра инструкции 17.01.2020
SmPC EU v 158.0 of 09.12.2019