

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LYRICA /ЛИРИКА 75 mg, 150 mg и 300 mg капсула, тврда

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Lyrica/Лирика 75 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи прегабалин 75 mg.

Lyrica/Лирика 150 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи прегабалин 150 mg.

Lyrica/Лирика 300 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи прегабалин 300 mg.

Експиициент со познат ефект:

Lyrica/Лирика 75 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи и 8,25 mg лактоза монохидрат.

Lyrica/Лирика 150 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи и 16,50 mg лактоза монохидрат.

Lyrica/Лирика 300 mg капсула, тврда

Секоја тврда капсула содржи и 33 mg лактоза монохидрат.

За листата на експиициентите, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда

Lyrica/Лирика 75 mg капсула, тврда

Бела и портокалова боја, означени на капата на капсулата со “VTRS”, а со “PGN 75” на телото на капсулата со црно мастило.

Lyrica/Лирика 150 mg капсула, тврда

Бела боја, означени на капата на капсулата со “VTRS”, а со “PGN 150” на телото на капсулата со црно мастило.

Lyrica/Лирика 300 mg капсула, тврда

Бела и портокалова боја, означени на капата на капсулата со “VTRS”, а со “PGN 300” на телото на капсулата со црно мастило.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Невропатска болка

Лирика е индицирана за лекување периферна и централна невропатска болка кај возрасни.

Епилепсија



Лирика е индицирана како адјувантна терапија за лекување парцијални напади со или без секундарна генерализација.

Генерализирано анксиозно нарушување

Лирика е индицирана за лекување генерализирано анксиозно нарушување (ГАН) кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза на ЛИРИКА е 150 mg до 600 mg дневно, земена во 2 или во 3 дози.

Невропатска болка

Лекувањето може да започне со доза од 150 mg дневно, поделена во 2 до 3 дози. Дозата може да се зголеми на 300 mg дневно по период од 3 до 7 дена, во зависност од одговорот на пациентот и од степенот на подносливост на терапијата. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до 600 mg во текот на наредниот 7 - дневен интервал.

Епилепсија

Лекувањето со прегабалин може да започне со доза од 150 mg дневно, поделена во 2 до 3 дози. Дозата може да се зголеми на 300 mg дневно по една седмица. Максималната доза од 600 mg може да се постигне по дополнителни 7 дена.

Генерализирано анксиозно нарушување

Дозата може да варира од 150 mg до 600 mg дневно, поделена во 2 до 3 дози. Потребата за терапија треба редовно да се преиспитува.

Лекувањето со прегабалин може да започне со доза од 150 mg дневно. Дозата може да се зголеми на 300 mg дневно во зависност од реакцијата на пациентот. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми на 450 mg во тек на дополнителната седмица. Максималната доза од 600 mg дневно може да се постигне во наредната последователна седмица од третманот.

Прекин на терапијата

Доколку е потребен прекин на терапијата, независно од индикацијата, се препорачува прекилот да се направи постепено, во период од најмалку една седмица (погледај точка 4.4. и 4.8)

Ренално нарушување

Прегабалин се елиминира од системската циркулација, главно, со ренална екскреција во непроменет облик. Бидејќи клиренсот на прегабалин е директно пропорционален со клиренсот на креатинин (види точка 5.2), намалувањето на дозата кај пациенти со компромитирана ренална функција мора да биде на индивидуална основа, согласно клиренсот на креатинин (CL_{Cr}), прикажано во Табела 1, со примена на следната формула:

$$CL_{Cr}(ml/min) = \left[\frac{1.3 \times [140 - \text{возраст (години)}] \times \text{тежина (kg)}}{\text{серумски креатинин } \mu\text{mol/l}} \right] (\times 0.85 \text{ за жени})$$

Прегабалин успешно се елиминира од системската циркулација со хемодијализа (50% од лекот за

4 часа). За пациенти на хемодијализа, дневната доза на прегабалин треба да се приспособи во зависност од реналната функција и веднаш по 4 - часовната хемодијализа, како додаток на дневната доза треба да се даде дополнителна доза (види Таб. 1).



или фатални, а се поврзани со третманот со прегабалин. Во моментот на пропишување, пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за кожни реакции. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на такви реакции, треба веднаш да се прекине употребата на прегабалин и да се разгледа алтернативен третман (како што е соодветно).

Вртоглавица, постаност, губење на свест, конфузија и ментални нарушувања

За време на лекувањето со прегабалин може да се јави вртоглавица или сонливост што може да го зголеми ризикот од повреди (паѓања) кај постари пациенти. Исто така има и пријави за губење свест, конфузија и за ментални нарушувања. Затоа пациентите треба да се посветуваат да бидат претпазливи додека не се навикнат на ефектите на лекот.

Ефекти поврзани со видот

Во контролни испитувања, кај поголем број пациенти третирани со прегабалин, забележана е појава на заматување на видот, во споредба со пациенти кои биле третирани со плацебо, состојба која со продолжување на терапијата се надминува. Во офталмолошки клинички студии било утврдено дека инциденцата на намалена острина на видот и промените во видното поле биле поголеми кај групата пациенти третирана со прегабалин во споредба со плацебо-групата, додека инциденцата на промените на очното дно била поголема кај плацебо групата (види 5.1).

За време на постмаркетинското следење, исто така, забележани се пријави за несакани реакции поврзани со видот како губење на видот, заматување на видот и други промени во острината на видот, повеќето со минлив карактер. Прекин на терапијата со прегабалин може да доведе до подобрување на овие симптоми.

Бубрежно нарушување

Пријавени се случаи на бубрежни нарушувања, при што во некои случаи прекилот на терапијата со прегабалин довела до реверзибилност на овие несакани дејства.

Повлекување на антиепилептични лекови кои се даваат истовремено

Нема доволно податоци за тоа дека во случај кога е постигната контрола на нападите, прегабалин може да овозможи понатамошна ефикасна монотерапија при повлекување на антиепилептичен лек кој се дава истовремено.

Конгестивна срцева слабост

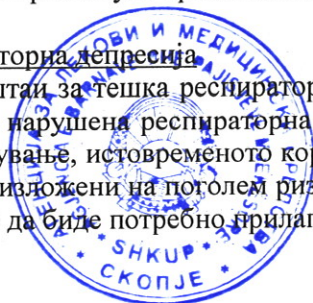
Во тек на постмаркетинското следење пријавени се случаи на конгестивна срцева слабост кај пациенти кои примале прегабалин. Овие реакции се јавиле најчесто кај постари пациенти со кардиоваскуларни проблеми при третман на невропатски состојби. Прекилот на третманот може да доведе до одбегнување на реакцијата. Затоа е потребно посебно внимание при употребата на прегабалин кај овие пациенти.

Третман на централна невропатска болка заради повреди на 'рбетниот мозок

Несаканите ефекти во целина, несакани реакции од страна на ЦНС и особено сомноленција се зголемени при третманот на централната невропатска болка, како резултат на повреда на медула спиналис. Состојбата може да е резултат на адитивниот ефект на придружните лекови кои се неопходни при вакви состојби (пр. антиспастични лекови). Ова треба да се земе во предвид кога се пропишува прегабалин.

Тешка респираторна депресија

Постојат извештаи за тешка респираторна депресија поврзани со користењето на прегабалин. Пациентите со нарушена респираторна функција, респираторно или невролошко заболување, ренално оштетување, истовременото користење на ЦНС-депресиви, како и постарите пациенти може да бидат изложени на поголем ризик за појава на ова сериозно несакано дејство. Кај овие пациенти може да биде потребно прилагодување на дозата (видете дел 4.2).



Самоубиствени идеи и однесување

Кај пациенти лекувани со антиепилептични лекови во неколку индикации опишана е појава на самоубиствени идеи и однесување. Со мета-анализа на рандомизирани, плацебо-контролирани студии на антиепилептични лекови, исто така, било утврдено постоење на лесно зголемен ризик од појава на самоубиствени идеи и однесување. Механизмот на настанок на овој ризик фактор не е познат. Забележани се случаи на самоубиствени идеи и однесување кај пациенти третирани со прегабалин во постмаркетиншкото искуство (видете дел 4.8). Во епидемиолошка студија при која е користен дизајн на самоконтролирана студија (споредување периоди на третман со периоди без третман кај едно лице) се најдени докази за зголемен ризик од нов почеток на самоубиствено однесување и смрт од самоубиство кај пациенти третирани со прегабалин.

Пациентите (и старателите на пациентите) треба да се советуваат да побараат лекарска помош доколку се појават знаци на самоубиствени идеи или однесување. Пациентите треба да се следат за евентуална појава на знаци за самоубиствени идеи или однесување, при што треба да се примени соодветен третман. Треба да се размисли за прекин на терапијата со прегабалин во случај на самоубиствени идеи и однесување.

Намалена функција на долниот гастроинтестинален тракт

Постојат пост-маркетиншки извештаи за појави поврзани со намалената функција на долниот гастроинтестинален тракт (на пр. интестинални опструкции, паралитичен илеус, тврда столица) кога прегабалин се дава истовремено со лекови коишто имаат потенцијал да доведат до тврда столица како опоидни аналгетици. Кога прегабалин и опоиди се користат во комбинација, треба да се преземат мерки за спречување на тврдата столица (особено кај жените и повозрасните пациенти).

Истовремената употребасо опоиди

Се препорачува претпазливост при пропишување прегабалин истовремено со опоиди поради ризикот од депресија на ЦНС (видете го делот 4.5). Во студија за контрола на случаи на корисници на опоиди, оние пациенти што земале прегабалин истовремено со опоид имале зголемен ризик од појава на смрт поврзана со опоидот во споредба со пациентите коишто земале само опоид (приспособен сооднос на шансите [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19 – 2,36]). Овој зголемен ризик бил регистриран при ниски дози на прегабалин (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]), а имало тренд за поголем ризик при повисоки дози на прегабалин (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

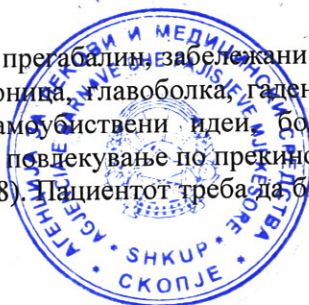
Потенцијална погрешна употреба, злоупотреба или зависност

Прегабалин може да предизвика зависност, која може да се појави при терапевтски дози. Пријавени се случаи на погрешна употреба и злоупотреба. Пациентите со историја на злоупотреба на супстанции може да бидат изложени на поголем ризик на погрешна употреба, злоупотреба и зависност од прегабалин, а прегабалин треба да се користи со претпазливост кај таквите пациенти. Пред да се пропише прегабалин, треба внимателно да се процени ризикот на пациентот од погрешна употреба, злоупотреба или зависност.

Пациентите третирани со прегабалин треба да се следат за знаци и симптоми на погрешна употреба, злоупотреба или зависност, како што се развој на толеранција, зголемување на дозата и потреба од лекот.

Симптоми на повлекување

По прекин на краткотрајна и долготрајна терапија со прегабалин, забележани се симптоми на повлекување. Пријавени се следните симптоми: несоница, главоболка, гадење, анксиозност, дијареја, синдром на грип, нервоза, депресија, самоубиствени идеи, болка, конвулзии, хиперхидроза и вртоглавица. Појавата на симптоми на повлекување по прекилот на прегабалин може да укажува на зависност од лекот (видете дел 4.8). Пациентот треба да биде информиран



за тоа на почетокот на терапијата. Ако прегабалин треба да се прекине, се препорачува тоа да се прави постепено во текот на минимум 1 седмица, независно од индикацијата (видете дел 4.2).

Може да се јават конвулзии, што вклучуваат статус епилептикус и конвулзии гранд мал, при употребата на прегабалин или накусо по прекилот на терапијата со прегабалин.

Податоците укажуваат дека инциденцата и тежината на симптомите при прекин на долготрајна терапијата со прегабалин се поврзани со дозата.

Енцефалопатија

Регистрирани се случаи на енцефалопатија, најмногу кај пациенти со постојни заболување што може да предизвикаат развој на енцефалопатија.

Жени во репродуктивен период/Контрацепција

Употребата на Лирика во првиот триместар од бременоста може да предизвика големи вродени дефекти кај нероденото дете. За време на бременоста не треба да се користи прегабалин освен ако користа за мајката јасно го надминува потенцијалниот ризик за фетусот. Жените во репродуктивен период мора да користат ефективна контрацепција за време на лекувањето (види дел 4.6).

Интолеранција на лактоза

Лирика содржи лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми на неподнесување на галактоза, Lapp - недостаток на лактаза или неможност за гликозо-галактоза апсорпција не треба да го земаат овој лек.

Содржина на натриум

Лирика содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една тврда капсула. Пациентите кои примаат исхрана со ниско ниво на натриум може да се информираат дека овој лек и „воопшто не содржи“ натриум.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Со оглед на тоа дека прегабалинот, главно, се екскретира непроменет во урината (< 2% од дозата во урината се метаболити), не го инхибира метаболизмот на лековите *in vitro* и не се врзува за плазматските протеини, малку е веројатно дека влијае или дека е подложен на фармакокинетска интеракција.

Студии *ин vivo* и фармакокинетска анализа на популацијата

Согласно на ова, во изведените студии не се забележани релевантни фармакокинетски интеракции помеѓу прегабалин и фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, ламотригин, габапентин, лоразепам, оксикодон или етанол. Изведената фармакокинетска анализа кај населението покажала дека пероралните антидијабетици, диуретици, инсулин, фенотербитал, тиагабин и топирамат немаат клинички сигнификантни ефекти врз клиренсот на прегабалин.

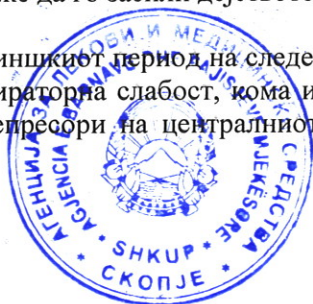
Орални контрацептиви, норетистерон и/или етинил естрадиол

Истовремената примена на прегабалин со перорални контрацептиви како норетистерон и/или етинил естрадиол не влијае на steady-state фармакокинетиката на овие супстанции.

Лекови со влијание врз централниот нервен систем

Прегабалин може да го засили дејството на етанол и на лоразепам.

Во постмаркетиншкиот период на следење на ефектите од примената на лекот има извештаи за појава на респираторна слабост, кома и смрт кај пациенти кои примале прегабалин и опиоиди и/или други депресори на централниот нервен систем (ЦНС). Примената на прегабалин со



оксикодон резултирала со адитивен ефект во влошувањето на когнитивната и на целокупната моторна функција.

Интеракции и постари лица

Не се правени специфични фармакодинамски студии за утврдување на интеракциите на лекот кај постари пациенти. Студиите на интеракција се изведени кај возрасни пациенти.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период/Контрацепција

Жените во репродуктивен период мора да користат ефективна контрацепција за време на лекувањето (види дел 4.6).

Бременост

Изведените студии на животни укажале на репродуктивна токсичност (види поглавје 5.3).

Се покажа дека прегабалин ја преминува плацентата кај стаорци (види дел 5.2). Прегабалин може да ја премине човечката плацента.

Тешки вродени малформации

Податоците од нордиската опсервациска студија со повеќе од 2700 бремености изложени на прегабалин во првиот триместар покажале поголема преваленца на тешки вродени малформации (МСМ) кај педијатриската популација изложена на прегабалин (жива или мртвородена) во споредба со неизложената популација (5,9% наспроти 4,1%).

Ризикот од МСМ кај педијатриската популација изложена на прегабалин во првиот триместар бил малку повисок во споредба со неизложената популација (прилагоден сооднос на преваленца и 95% интервал на сигурност: 1,14 (0,96-1,35)) и во споредба со популацијата изложена на ламотригин (1,29 (1,01-1,65)) или на дулоксетин (1,39 (1,07-1,82)).

Анализите на специфични малформации покажале повисоки ризици за малформации на нервниот систем, окото, орофацијални расцепи, уринарни малформации и генитални малформации, но бројките биле мали, а проценките непрецизни.

Лирика не треба да се употребува за време на бременост, освен во случаи кога ползата за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Прегабалин се излачува во мајчиното млеко (видете поглавје 5.2). Ефектот на прегабалин кај новороденчињата/бебињата не е познат. Треба да се реши дали ќе се прекине со доењето или со терапијата со прегабалин земајќи ги предвид придобивката од доењето за детето и придобивката од терапијата за жената.

Плодност

Нема клинички податоци за дејството на прегабалин врз плодноста кај жените.

Во клиничките студии за проценка на влијанието на прегабалин врз подвижноста на сперматозоидите, здравите машки пациенти биле подложени на прегабалин со доза од 600 mg/дневно. По третман од 3 месеци, немало никакво влијание врз подвижноста на сперматозоидите.



Студијата за плодност кај женките стаорци покажала несакани ефекти врз плодноста. Студијата за плодност кај машки стаорци покажала негативни репродуктивни и развојни ефекти. Не е познато клиничкото значење на овие наоди (видете поглавје 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Влијанието на Лирика врз способноста за возење и за управување со машини се опишува како слабо до средно тешко. Лирика може да предизвика вртоглавица и сонливост, со што може да влијае на способноста за возење и за управување со машини.

Пациентите се советуваат да не возат, да не управуваат со сложени машини или да земаат учество во потенцијално опасни активности сè додека не се уверат дека лекот не влијае на нивната способност да ги изведуваат.

4.8 Несакани дејства

Клиничките студии на прегабалин опфатиле 8 900 пациенти од кои 5 600 во двојно-слепа, плацебо контролирана студија. Најчесто пријавувани несакани дејства биле вртоглавица и сонливост. Несаканите дејства обично биле благи до средни по интензитет. Во сите контролирани студии, прекинот на терапијата поради несаканите дејства кај пациентите третирани со прегабалин изнесувал 12%, во споредба со 5% кај пациентите третирани со плацебо. Најчести несакани дејства заради кои била прекината терапијата се вртоглавица и сонливост.

Во табелата 2 подолу, сите несакани ефекти кои се јавиле со инциденца поголема од плацебо и кај повеќе од еден пациент, се подредени според класа и фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ до $1/1000$), многу ретки ($< 1/10\,000$), непознато (од достапните податоци не може да се направи проценка).

Во рамките на секоја група според фреквенцијата, несаканите ефекти се набројани според намалување на степенот на сериозност.

Набројаните несакани дејства, исто така, можат да бидат во рамките на постојната болест и/или истовремената примена на дополнителни медицински производи.

При третманот на централната невропатска болка поради повреда на медула спиналис, несаканите реакции во целина, несаканите реакции од страна на ЦНС и посебно појавата на сомноленција се зголемени (види поглавје 4.4).

Дополнителните реакции пријавени во тек на постмаркетиншкото следење се дадени со курзивни букви подолу.

Табела 2. Несакани реакции од лекот прегабалин

Класа на органски системи	Несакани реакции на лекот
Инфекции и инфестации	
Чести	Назофарингит
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Помалку чести	Неутропенија
Нарушувања на лимфниот систем	
Помалку чести	Хиперсензитивност
Ретки	Ангиедем, алергиска реакција
Нарушување на метаболизмот и исхраната	
Чести	Зголемен апетит
Помалку чести	Анорексија, хипогликемија



Психијатриски нарушувања

Чести

Помалку чести

Ретки

Непознато

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести

Чести

Помалку чести

Ретки

Нарушување на очите

Чести

Помалку чести

Ретки

Нарушувања на увото и на лавиринтот

Чести

Помалку чести

Срцеви нарушува

Еуфорично расположение, конфузија, раздразливост, дезориентација, намалување на либидото

Халуцинации, панични напади, немир, агитација, депресија, депресивно расположение, зголемено расположение, *агресија*, промени на расположението, деперсонализација, потешкотии во пронаоѓањето на вистински зборови, невообичаени соништа, покачено либидо, аноргазмија, апатија

Дезинхибиција, самоубиствено однесување, самоубиствени идеи

Зависност од лекот

Вртоглавица, сонливост, главоболка Атаксија, абнормална координација, тремор, дисартрија, амнезија, нарушена меморија, нарушено внимание, парестезија, хипоестезија, седација, нарушена рамнотежа, летаргија

Синкопа, ступор, миоклонус, губење на свеста, психомоторна хиперактивност, дискинезија, постурална вртоглавица, интенцијален тремор, нистагмус, когнитивни нарушувања, *ментално нарушување*, нарушување на говорот, хипорефлексија, хипоестезија, хиперестезија, сензации на печење, агесија, *слабост*

Конвулзии, паросмија, хипокинезија, дизграфија, паркинсонизам

Заматен вид, диплопија

Губење на периферното видно поле, визуелни нарушувања, оток на окото, нарушување на видното поле, намалена острина на видот, очна болка, астенопија, фотопсија, суви очи, зголемена лакримација, иритација на очите.

Губење на видот, кератитис, осцилопсија, изменета перцепција за визуелна длабочина, мидријаза, страбизам, визуелна заблеснатост

Вертиго

Хиперакузија



Чести	Тахикардија, атриовентрикуларен блок од I степен, синусна брадикардија, конгестивна срцева слабост
Ретки	Продолжување на QT – интервалот, синусна тахикардија, синусна аритмија
Васкуларни нарушувања	
Помалку чести	Хипотензија, хипертензија, напливи на топлина, зацрвенување, периферно студенило
Респираторни, торакални и медијастални нарушувања	
Помалку чести	Диспнеја, епистакса, кашлица, назална конгестија, ринит, речење, сушење на носната слузница
Ретки	Пулмонален едем, стегане во грлото
Непознато	Хиповентилација
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	Повраќање, наузеја, констипација, дијареја, флатуленција, абдоминална дистензија, сува уста
Помалку чести	Гастроезофагеален рефлукс, саливарна хиперсекреција, орална хипоестезија
Ретки	Асцит, панкреатитис, отекување на јазикот, дисфагија
Хепатобилијарни нарушувања	
Помалку чести	Зголемени црнодробни ензими*
Ретки	Жолтица
Многу ретки	Хепатална инсуфициенција, хепатитис
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Помалку чести	Папуларен осип, уртикарија, хиперхидроза, пруритус
Ретки	Токсична епидермална некролиза, Стивенс-Джонсонов синдром, ладна пот
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и на сврзните ткива	
Чести	Мускулно грчење, артралгија, болки во грбот, болки во екстремитетите, цервикален спазам
Помалку чести	Отекување на зглобовите, мијалгија, треперење на мускулите, болки во вратот, вкочанетост на мускулите.
Ретки	Рабдомиолиза
Нарушувања на уринарниот тракт и на бубрезите	
Помалку чести	Уринарна инконтиненција, дизурија
Ретки	Ренална слабост, олигурија, ретенција на урина
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	
Чести	Еректилна дисфункција
Помалку чести	Сексуална дисфункција, забавена ејакулација, дисменореја, болки во дојките



Ретки	Аменореја, исцедок од дојките, зголемување на дојките, гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	
Чести	Периферен едем, едем, несигурност при одењето, паѓање, чувство на опијанетост, чувство на непријатност, замор
Помалку чести	Генерализиран едем, едем на лицето, стегане во градите, болка, пирексија, жед, морници, астенија.
Испитувања	
Чести	Зголемена тежина
Помалку чести	Покачување на креатин фосфокиназата во крвта, покачување на гликозата во крвта, намалување на бројот на тромбоцитите, покачување на крвниот креатинин, намалување на калиумот, намалување на тежината
Ретки	Намалување на бројот на бели крвни клетки

* Покачување на аланин аминотрансферазата (ALT) и на аспартат аминотрансферазата (AST).

По прекилот на краткотрајното или на долготрајното лекување со прегабалин, забележани се симптоми на апстиненција. Пријавени се следните симптоми: инсомнија, главоболка, гадење, анксиозност, дијареја, грип, конвулзии, нервоза, депресија, самоубиствени идеи, болки, хиперхидроза и вртоглавица. Тие симптоми може да укажуваат на зависност од лекот. Пациентите треба за ова да бидат информирани пред почетокот на лекувањето.

Постојат податоци што наведуваат дека инциденцата и изразеноста на апстиненцијалните симптоми може да бидат поврзани со дозата (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација

Безбедносниот профил на прегабалин бил следен во пет педијатриски студии кај пациенти со парцијални напади, со или без секундарна генерализација (12-седмична студија за ефикасноста и безбедноста кај пациенти на возраст од 4 до 16 години, n=295, 14-дневна студија за ефикасноста и безбедноста кај пациенти на возраст од 1 месец до помали од 4 години, n=175, студија за фармакокинетиката и толеранцијата, n=65 и две 1-годишни отворени студии за безбедноста, n=54 и n=431) и беше сличен на оној регистриран кај возрасните пациенти со епилепсија. Најчесто забележани несакани реакции за време на 12-седмичната студија со лекување со прегабалин биле: сомноленција, пирексија, инфекција на горните дишни патишта, зголемен апетит, зголемена тежина и назофарингит. Најчесто забележани несакани реакции за време на 14-дневната студија со лекување со прегабалин биле: сомноленција, инфекција на горните дишни патишта и пирексија (видете ги деловите 4.2, 5.1 и 5.2).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 5 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата: <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање



Најчести несакани дејства пријавени во постмаркетиншкиот период при предозирање со прегабалин биле сонливост, конфузија, возбуда и немир. Пријавени се и напади.

Во ретки случаи, пријавена е кома.

Третманот на предозирање со прегабалинот се состои од општите мерки на поддршка и доколку е потребно хемодијализа (види дел 4.2 табела 1).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: аналгетици, други аналгетици и антипиретици.
АТС код: N02BF02.

Активната супстанција, прегабалинот претставува аналог на гама-аминобутерната киселина [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

Механизам на дејство

Прегабалинот се врзува за помошната поединица ($\alpha_2\text{-}\delta$ протеин) на волтажно - зависните калциумови канали во централниот нервен систем.

Клиничка ефикасност и безбедност

Невропатска болка

Прегабалинот покажал клиничка ефикасност во испитувања на пациенти со дијабетична невропатија, постхерпетична невралгија и повреди на латералниот мозок. Неговата ефикасност не е испитувана кај други типови невропатска болка.

Прегабалинот бил испитуван во 10 контролирани клинички испитувања во траење до 13 недели со примена на доза 2 пати дневно (BID) и до 8 недели со дозирање 3 пати дневно (TID). Утврдено е дека сигурносниот профил и ефикасноста кај двата начина на администрација е многу сличен.

Во клинички студии до 12 недели кај двата вида болка, периферната и централната, намалување на болката било забележано по 1 седмица и тој ефект се одржувал во тек на целиот третман.

Во контролирана клиничка студија кај пациенти со периферна невропатска болка, 50% подобрување на скорот на болка е забележано кај 35% од пациентите третирани со прегабалин во споредба со 18% кај пациенти третирани со плацебо. Кај пациентите без знаци на сомноленција вакво подобрување имало во 33% случаи од третираните пациенти со прегабалин, во споредба со 18% од третираните пациенти со плацебо. Пациентите со сомноленција имале стапка на одговор 48% кај третираните со прегабалин и 16% кај третираните со плацебо.

Во контролирани клинички студии кај централната невропатска болка 22% од пациентите третирани со прегабалин и 7% од пациентите на плацебо покажале 50% подобрување на скорот на болката.

Епилепсија

Дополнителен третман



Ефикасноста од примената на прегабалин била испитувана во три контролирани клинички испитувања со времетраење од 12 седмици, со дозирање 2 или 3 пати на ден. И двете дозирања покажале многу слична ефикасност и сигурносен профил.

Намалување на фреквенцијата на нападите е постигната по една седмица.

Педијатриска популација

Не се утврдени ефикасноста и безбедноста на прегабалин како дополнителен третман за епилепсија кај педијатриските пациенти под 12-годишна возраст и кај адолесцентите. Несаканите реакции регистрирани во студијата за фармакокинетиката и толеранцијата којашто опфати пациенти од 3-месечна до 16-годишна возраст ($n=65$) со делумни напади беа слични како оние регистрирани кај возрасните. Резултатите од 12-седмичната плацебо-контролирана студија на 295 педијатриски пациенти на возраст од 4 до 16 години и 14-дневната плацебо-контролирана студија на 175 педијатриски пациенти на возраст од 1 месец до помали од 4 години извршени за проценка на ефикасноста и безбедноста на прегабалин како дополнителна терапија при лекувањето на делумни напади и две 1-годишни отворени студии за безбедноста кај 54 и 431 педијатриски пациенти одделно, од 3-месечна до 16-годишна возраст со епилепсија посочуваат дека несаканите реакции како пирексија и инфекции на горните дишни патишта се забележуваат почесто отколку во студијата за возрасни пациенти со епилепсија (видете ги деловите 4.2, 4.8 и 5.2).

За време на 12-седмичната плацебо-контролирана студија, педијатриските пациенти (на возраст од 4 до 16 години) добиле прегабалин од 2,5 мг/кг/ден (максимално 150 мг/ден), прегабалин од 10 мг/кг/ден (максимално 600 мг/ден) или плацебо. Процентот на испитаници со намалување од најмалку 50% на делумните напади во споредба со основната линија е 40,6% од испитаниците лекувани со прегабалин од 10 мг/кг/ден ($p=0,0068$ наспроти плацебо), 29,1% од испитаниците лекувани со прегабалин од 2,5 мг/кг/ден ($p=0,2600$ наспроти плацебо) и 22,6% од тие коишто примале плацебо.

За време на 14-дневната плацебо-контролирана студија, педијатриските пациенти (на возраст од 1 месец до помали од 4 години) добиле прегабалин од 7 мг/кг/ден, прегабалин од 14 мг/кг/ден или плацебо. Средната 24-часовна фреквенција на нападите во основната линија и при последната посета била 4,7 и 3,8 за прегабалин од 7 мг/кг/ден, 5,4 и 1,4 за прегабалин од 14 мг/кг/ден и 2,9 и 2,3 за плацебото, соодветно. Прегабалин од 14 мг/кг/ден значително ја намалил фреквенцијата на логаритамски трансформирани делумни напади наспроти плацебото ($p=0,0223$). Прегабалин од 7 мг/кг/ден не покажал подобрување во однос на плацебото.

За време на 12-седмичната плацебо-контролирана студија кај испитаници со примарни генерализирани тонично-клонични (PGTC) напади, 219 испитаници (на возраст од 5 до 65 години, од кои 66 испитаници на возраст од 5 до 16 години) добиле прегабалин од 5 мг/кг/ден (максимално од 300 мг/кг/ден), 10 мг/кг/ден (максимално од 600 мг/кг/ден) или плацебо како дополнителна терапија. Процентот на испитаници со најмалку 50% намалување во стапката на PGTC напади изнесувала 41,3%, 38,9% и 41,7% со прегабалин од 5 мг/кг/ден, прегабалин од 10 мг/кг/ден и плацебо, редоследно.

Монотерапија (пациенти со тукушто поставена дијагноза)

Прегабалин е испитуван во 1 контролирано клиничко испитување во траење од 56 седмици со дозирање двапати на ден. Прегабалин не постигна не-инferиорност кон ламотригин заснована врз крајната поставена цел за отсуство на грчеви во период од 6 месеци. Прегабалин и ламотригин се слично безбедни и добро се поднесуваат.

Генерализирано анксиозно нарушување



Прегабалин е испитуван во 6 контролирани испитувања со времетраење од 4-6 седмици, во студија со постари пациенти од 8 седмици и долготрајна студија за превенција на релапс со двојно-слепа фаза на превенција на релапс во траење од 6 месеца.

Олеснување на симптомите на ГАН, сметани според Хамилтон (Hamilton Anxiety Rating Scale HAM-A) забележано е по првата седмица од третманот.

Во контролирани клинички студии (со времетраење од 4-8 седмици), 52% од пациентите на третман со прегабалин и 38% од пациентите на третман со плацебо имале најмалку 50% подобрување според скалата на HAM-A, на крајот на испитувањето.

Во контролирани испитувања, кај повисок процент пациенти третирани со прегабалин било забележано заматување на видот во споредба со третираниите пациенти со плацебо, што во најголем број случаи се решава со продолжување на терапијата. Во склоп на клиничките студии вклучени се офталмолошки испитувања кај над 3 600 пациенти (што вклучувале проверка на остријата на видот, тест на видното поле и проширени фундускопски испитувања). Кај овие пациенти остријата на видот е намалена кај 6,5% од пациентите третирани со прегабалин, а кај 4,8% од пациентите третирани со плацебо. Промени на видното поле се пронајдени кај 12,4% од пациентите третирани со прегабалин и кај 11,7% од пациентите третирани со плацебо. Фундускопски промени се пронајдени кај 1,7% од пациентите третирани со прегабалин и кај 2,1% од пациентите третирани со плацебо.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на прегабалин во состојба на рамнотежа (steady state) е слична кај здрави доброволци, пациенти со епилепсија кои примаат антиепилептици и кај пациенти со хронична болка.

Апсорпција

Прегабалинот се ресорбира брзо, даден во услови без присуство на храна и највисоките плазматски концентрации се достигнуваат во рок од 1 час, без оглед дали се администрира како единечна или како повеќекратна доза. Пероралната биорасположливост се проценува на $\geq 90\%$ и не зависи од применетата дозата. Состојбата на динамична рамнотежа на лекот (steady state) се постигнува за

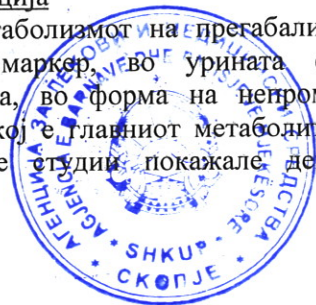
24 до 48 часа, по повеќекратна администрација. Стапката на апсорпција на прегабалинот даден заедно со храна се намалува, со намалувањето на C_{max} за приближно 25-30%, и со продолжувањето на T_{max} на приближно 2,5 часа. Сепак, администрирањето прегабалин со храна нема клинички сигнификантен ефект на степенот на апсорпција.

Дистрибуција

Во претклинички студии се покажало дека прегабалинот ја минува крвно-мозочната бариера кај глувци, стаорци и кај мајмуни. Се покажало дека ја минува плацентата кај стаорци и се наоѓа во млекото на женките во лактација. Кај луѓе, привидниот волумен на дистрибуција на прегабалинот по перорална администрација е приближно 0,56 l/kg. Прегабалинот не се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација

Кај луѓето метаболизмот на прегабалин е занемарлив. По примена на доза означена со радиоактивен маркер, во урината е утврдено присуство на приближно 98% од радиоактивноста, во форма на непроменет прегабалин. На N-метирираниот дериват на прегабалинот, кој е главниот метаболит во урината, отпаѓа само 0,9% од радиоактивноста. Претклиничките студии покажале дека нема рацемизација од S-енантиомерот во R-енантиомер.



Елиминација

Прегабалинот, главно, се елиминира од системската циркулација со ренална екскреција како непроменет лек. Средната вредност на полуживотот на елиминација изнесува 6,3 часа. Клиренсот на прегабалин од плазмата и реналниот клиренс се правопрпорционални на клиренсот на креатинин (види 5.2 Ренално оштетување).

Кај пациентите со намалена бубрежна функција или кај оние на дијализа, неопходно е приспособување на дозата (види 4.2 таб. 1).

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на прегабалин е линеарна согласно дневно-дозниот режим. Интер-индивидуалниот фармакокинетски варијабилитет е низок (<20). Фармакокинетиката при повеќекратно дозирање може да се предвиди од податоците за примената на еднократна доза, поради што, не е потребно следење на плазматските концентрации на прегабалинот.

Пол

Клиничките испитувања покажале дека полот нема клинички сигнификантно влијание на плазматските концентрации на прегабалинот.

Бубрежно оштетување

Клиренсот на прегабалин е правопрпорционален на клиренсот на креатинин. Прегабалинот успешно може да се отстрани од плазмата со хемодијализа (по 4 - часовна дијализа, концентрацијата на прегабалин се намалува за 50%). Бидејќи реналната елиминација е најважен начин за отстранување, кај пациентите со ренални оштетувања неопходно е намалување на дозата, односно зголемување на истата по завршената хемодијализа (види 4.2 таб. 1).

Хепатално оштетување

Кај пациенти со оштетена хепатална функција не се направени специфични фармакокинетски студии, бидејќи прегабалинот не подлежи на значаен метаболизам и се екскретира предоминантно како непроменет во урината. Заради тоа, не се очекува дека хепаталното оштетување сигнификантно би ја променило плазматската концентрација на прегабалин.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на прегабалин се проценуваше кај педијатриски пациенти со епилепсија (возрасни групи: 1 до 23 месеци, 2 до 6 години, 7 до 11 години и 12 до 16 години) со нивоа на дозирање од 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/ден во студијата за фармакокинетиката и толеранцијата.

По администрација на прегабалин кај педијатриската популација на гладно, општо земено, времето за достигнување врвна концентрација во плазмата беше слично во целата група и настапи 0,5 часа до 2 часа по земањето на дозата.

Параметрите за $C_{\max}$ и AUC на прегабалин се зголемуваа линеарно со зголемувањето на дозата кај сите возрасни групи. AUC беше понизок за 30% кај педијатриските пациенти со тежина помала од 30 кг заради зголемениот клиренс прилагоден согласно телесната тежина од 43% кај овие пациенти споредено со пациентите чијашто тежина беше ≥ 30 кг.

Терминалниот полуживот на прегабалин беше во просек 3 до 4 часа кај педијатриските пациенти до 6-годишна возраст и 4 до 6 часа кај оние на 7-годишна возраст или постари.

Анализата на фармакокинетиката кај популацијата покажа дека клиренсот на креатининот е значителна коваријатна на оралниот клиренс на прегабалин, телесната тежина е значителна коваријанта на очигледната орална количина за дистрибуција на прегабалин и овие односи се слични кај педијатриските и кај возрасните пациенти.



Не е проучувана фармакокинетиката на прегабалин кај пациенти помали од 3 месеци (видете ги деловите 4.2, 4.8 и 5.1).

Постари пациенти

Со зголемување на возраста се очекува клиренсот на прегабалин да се намалува. Ова намалување се објаснува со намалување на клиренсот на креатинин кое е поврзано со зголемување на возраста. Заради тоа може да биде потребно намалување на дозата на прегабалин кај пациенти кај кои постои компромитирана бубрежна функција која се должи на одминатата возраст (види 4.2 таб. 1).

Мајки што дојат

Фармакокинетиката на 150 мг прегабалин даван на 12 часа (дневна доза од 300 мг) била проценувана кај 10 мајки во период на лактација најмалку 12 седмици по породувањето. Лактацијата има мало или никакво влијание врз фармакокинетиката на прегабалин. Прегабалин се излачува во мајчиното млеко со просечна стабилна концентрација од околу 76% споредено со онаа во мајчината плазма. Проценетата доза кај бебето примена преку мајчиното млеко (ако се претпостави дека просечно се конзумираат 150 мл/кг/ден) од жени што примаат 300 мг/ден или максимална доза од 600 мг/ден ќе биде 0,31 или 0,62 мг/кг/ден, соодветно. Овие проценети дози се околу 7% од вкупната дневна доза за мајката на основа од мг/кг.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

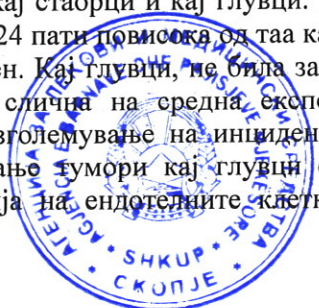
Во стандардни студии за утврдување на безбедноста кај животни, прегабалинот даден во клинички релевантни дози се поднесува добро. Во студии за утврдување токсичност кај стаорци и кај мајмун, при примена на повторувани дози, забележани се ефекти врз ЦНС кои вклучувале хипоактивност, хиперактивност и атаксија. Зголемена инциденца на ретинална атрофија вообичаено забележувана кај постари албино стаорци, утврдена е по подолготрајно изложување на прегабалинот во дози ≥ 5 пати поголеми од просечната хумана експозиција, при максималната препорачана клиничка доза.

Прегабалинот не покажал тератогеност кај глувци, стаорци и кај зајаци. Феталната токсичност кај стаорци и кај зајаци се јавила при експозиција на значително повисоки дози од експозицијата кај луѓе. Во студии за пренаталната/постнатална токсичност прегабалинот предизвикал токсичност во развитокот на потомството при експозиција ≥ 2 пати поголема од максималната експозиција кај луѓе.

Несакани ефекти врз плодноста кај мажјаците и женките стаорци беа забележани само при прекумерна изложеност на терапијата. Несаканите ефекти врз машките репродуктивни органи и врз параметрите за сперматозоидите беа реверзибилни и се јавуваа само при прекумерно изложување на терапијата или кога беа поврзани со спонтани дегенеративни процеси кај машките репродуктивни органи кај стаорците. Затоа, забележаните ефекти имаат мала или немаат никаква клиничка важност.

Базирајќи се на резултатите од серија на *in vitro* и на *in vivo* тестови, било утврдено дека прегабалинот нема генотоксичен потенцијал.

Изведени се двегодишни студии за утврдување на канцерогениот потенцијал на прегабалинот спроведени кај стаорци и кај глувци. Кај стаорците не била забележана појава на тумори при експозиција 24 пати повисока од таа кај хуманата популација, со максимално препорачана доза од 600 мг/ден. Кај глувци, не била забележана појава на зголемена инциденца на тумори при експозиција слична на средна експозиција кај луѓе, но при повисока експозиција било забележано зголемување на инциденцата на хемангиосаркоми. Негенетскиот механизам на предизвикување тумори кај глувци се должи на промена во тромбоцитите, асоцирана со пролиферација на ендотелните клетки. Такви промени на тромбоцитите не се јавиле кај



стаорци и кај луѓе кои биле на краткотрајно или на ограничена долготрајна експозиција на прегабалин. Нема податоци кои би сугерирале постоење ризик кај хуманата популација. Кај млади стаорци, типовите на токсичност не се разликувале квалитативно од тие кај возрасни стаорци. Сепак, младите стаорци покажале повисока чувствителност. При терапевтска експозиција има податоци за појава на клинички знаци од страна на ЦНС како хиперактивност и бруксизам, и некои промени во растот (минлива супресија на добивање тежина). Влијанието во поглед на еструсниот циклус е забележано при експозиција 5 пати поголема од предвидената терапевтска експозиција кај хуманата популација. Намален одговор на акустичен шок бил забележан кај млади стаорци по 1 до 2 недели со примена на двапати повисока експозиција од терапевтската експозиција кај хуманата популација. Овој ефект исчезнал девет недели по експозицијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Lyrica/Лирика 150 mg капсула, тврда

Содржина на капсулата:

лактоза монохидрат,
пченкарен скроб,
талк.

Тело на капсулата:

желатин,
титан диоксид (E171),
натриум лаурилсулфат,
колоиден анхидратен силициум диоксид,
прочистена вода.

Печатарско мастило:

шелак,
црн железен оксид (E172),
Пропилен гликол,
Калиум хидроксид

Lyrica/Лирика 75 mg, 300 mg капсула, тврда

Содржина на капсулата:

лактоза монохидрат,
пченкарен скроб,
талк.

Тело на капсулата:

желатин,
титан диоксид (E171),
натриум лаурилсулфат,
колоиден анхидратен силициум диоксид,
прочистена вода,
црвен железен оксид (E172),

Печатарско мастило:

шелак,
црн железен оксид (E172),



Пропилен гликол,
Калиум хидроксид

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Lyrica/Лирика 75 mg, 150 mg и 300 mg капсула, тврда
PVC/алуминиум блистер кој содржи 14 и 56 тврди капсули.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување

Нема посебни упатства за отстранување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ

бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ(-ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО(-ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЛИРИКА 75 mg x 14: 11-3410/4 од 11.11.2015 г.
ЛИРИКА 75 mg x 56: 11-3411/2 од 11.11.2015 г.
ЛИРИКА 150 mg x 14: 11-3412/2 од 11.11.2015 г.
ЛИРИКА 150 mg x 56: 11-3413/2 од 11.11.2015 г.
ЛИРИКА 300 mg x 14: 11-3414/2 од 11.11.2015 г.
ЛИРИКА 300 mg x 56: 11-3415/2 од 11.11.2015 г.

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Прво одобрение: 31.08.2010 г.

Обнова на одобрение: 11.11.2015 г.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2024 година

