


13.06.2011

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LYRICA® /ЛИРИКА 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg и 300 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја капсула содржи прегабалин 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg и 300 mg.

За листа на ексципиентите, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда.

ЛИРИКА капсулите од 25 mg се достапни како тврди желатински капсули со бела боја, означени на капачето со "Pfizer", а со "PGN 25" на телото на капсулата.

ЛИРИКА капсулите од 50 mg се достапни како тврди желатински капсули со бела боја, означени на капачето со "Pfizer", а со "PGN 50" на телото на капсулата. Телото на капсулата е означено со црна лента.

ЛИРИКА капсулите од 75 mg се достапни како тврди желатински капсули со бела и со портокалова боја, означени на капачето со "Pfizer", а со "PGN 75" на телото на капсулата.

ЛИРИКА капсулите од 150 mg се достапни како тврди желатински капсули со бела боја, означени на капачето со "Pfizer", а со "PGN 150" на телото на капсулата.

ЛИРИКА капсулите од 300 mg се достапни како тврди желатински капсули со бела и со портокалова боја, означени на капачето со "Pfizer", а со "PGN 300" на телото на капсулата.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

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 генерализирани анксиозни нарушувања (ГАН) кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Препорачаната доза на ЛИРИКА е 150 mg до 600 mg дневно, земена во 2 или во 3 дози. ЛИРИКА може да се зема со или без храна.



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.

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 4.8)

Употреба кај пациенти со 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 компрометирана ренална функција мора да биде на индивидуална основа, согласно клиренсот на креатинин (CL_{er}), прикажано во Табела 1, со примена на следната формула:

$$CL_{er}(ml/min) = \left| \frac{1,23 \times [140 - \text{возраст (години)}] \times \text{тежина (kg)}}{\text{серум креатинин } (\mu\text{mol/l)}} \right| \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

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).

Табела 1. Приспособување на дозата на прегабалин во зависност од реналната функција

Креатинин клиренс (CL _{er})(ml/min)	Вкупна дневна доза на прегабалин*		Дозен режим
	Почетна доза (mg/ден)	Максимална доза (mg/ден)	
≥ 60	150	600	2 или 3 пати на ден
≥30 - < 60	75	300	2 или 3 пати на ден
≥15 - < 30	25-50	150	Еднаш или 2 пати на ден
< 15	25	75	Еднаш дневно
Дополнителна доза по хемодијализа (mg)			
	25	100	Единечна доза

* вкупната дневна доза треба да се подели онака како што е означено во дозниот режим.

Употреба кај пациенти со хепатално нарушување

Нема потреба од приспособување на дозата кај пациенти со хепатално нарушување.

Употреба кај деца и кај адолесценти

Не се препорачува употребата на ЛИРИКА кај деца под 12 години и кај адолесценти (12 - 17 години) бидејќи нема доволно податоци за неговата безбедна и ефикасна употреба. (види 5.3)

Употреба кај постари пациенти (над 65 години)

Кај постарите пациенти може да се јави потреба од намалување на дозата на прегабалин, поради намалената функција на бубрезите, (види *пациенти со бубрежни нарушувања*).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на која било од помошните состојки.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Во согласност со клиничкото искуство, кај некои пациенти со дијабетес на кои им се зголемува телесната тежина за време на терапијата со прегабалин, може да се јави потреба за приспособување на дозата на антидијабетскиот лек.

Во тек на следењето на постмаркетиншките податоци забележана е појава на хиперсензитивни реакции, вклучително и ангиоедем. Доколку се јави ангиоедем со фацијален, периорален или со оток на горните дишни патишта, третманот со прегабалин треба веднаш да се прекине.

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 посоветуваат да бидат претпазливи додека не се навикнат на ефектите на лекот.

Во контролните студии, 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 постмаркетиншкото следење, исто така, забележани се пријави за визуелни несакани ефекти 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 визуелни симптоми.

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

Нема доволно податоци за тоа дека во случај кога е постигната контрола на нападите, прегабалин може да овозможи понатамошна ефикасна монотерапија при повлекување на придружниот антиеплептичен лек.

По прекин на краткотрајниот или долготрајниот третман со прегабалин, кај некои пациенти се забележуваат соодветни симптоми како последица на прекиноот како што се инсомнија, главоболка, гадење, дијареја, грип, нервоза, депресија, болка, потење и зашеметеност. Пациентот треба да биде информиран за ова пред почетокот на терапијата.

Нема податоци дека инциденцата и тежината на симптомите при прекин на долготрајна терапијата со прегабалин зависи од дозата и времетраењето на лекувањето.

Во тек на постмаркетиншкото 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.

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.антиспастички лекови). Ова треба да се земе во предвид кога се препишува прегабалин.

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 е утврдено постоење на лесно зголемен ризик од појава на самоубиствени идеи и однесување. Механизмот на настанок на овој ризик фактор не е познат и податоците кои досега се на располагање не ја исклучуваат можноста дека истото не се однесува и на прегабалинот.

Поради тоа, пациентите треба да се следат за евентуална појава на знаци за самоубиствени идеи и за однесување, при што треба да се примени соодветен третман.

Пациентите (и оние што се грижат за нив) треба да бидат посветувани веднаш да побараат лекарска помош доколку се јават вакви знаци.

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

4.5 Интеракции со други медицински производи 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.

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 популациска фармакокинетска анализа покажала дека пероралните антидијабетици, диуретици, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат немаат клинички сигнификантни ефекти врз клиренсот на прегабалин.

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

Прегабалин може да го засили дејството на етанол и на лоразепам. Во контролирани клинички студии, примената на повеќекратна доза прегабалин, дадена заедно со оксикодон, лоразепам или етанол, не покажала клинички значајни ефекти врз дишењето. Во постмаркетиншкиот период на следење на ефектите од примената на лекот има извештаи за појава на респираторна слабост и кома кај пациенти кои примале прегабалин и други депресори на ЦНС. Примената на прегабалин со оксикодон резултирала со адитивен ефект во влошувањето на когнитивната и на целокупната моторна функција.

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 Бременост и доене

Не постојат соодветни податоци за употребата на прегабалин кај бремени жени. Изведените студии на животни укажале на репродуктивна токсичност (види 5.3). Потенцијалната опасност во овој поглед кај хуманата популација не е утврдена.

ЛИРИКА не треба да се употребува за време на бременост, освен во случаи кога ползата за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот. Жените во репродуктивната фаза треба да употребуваат ефикасна контрацепција.

Не е утврдено дека прегабалинот се екскретира во мајчиното млеко, иако е присутно во млекото на стаорци. Поради тоа не се препорачува доене за време на лекувањето со прегабалин.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување 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 8 600 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, прекилот 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 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 ($>1/10$), 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 ($<1/10\,000$), не е познато (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 дополнителна терапија.

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 4.4).

Дополнителните реакции пријавени во тек на постмаркетиншкото следење се со непозната фреквенција и се означени со *италик* фонт.

Телесни системи	Фреквенција	Несакани реакции
Инфекции и инфестации	помалку чести	Назофарингитис
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	ретки	Неутропенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	непозната фреквенција	<i>Хиперсензитивност, ангиоедем, алергиски реакции</i>
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	чести помалку чести.	Зголемен апетит Анорексија, хипогликемија.

Психијатриски нарушувања	чести помалку чести ретки непозната фрек.	Еуфорично расположение, конфузија, раздразливост, намалување на либидото, дезориентација, инсомнија. Халуцинации, панични напади, немир, вознемиреност, депресија, депресивно расположение, промени на расположението, деперсонализација, потешкотии во пронаоѓањето на вистински зборови, невообичаени соништа, покачено либидо, аноргазмија, апатија. Дезинхибиција, подобро расположение. <i>Агресивност</i>
Нарушувања на нервниот систем	многу чести чести помалку чести ретки непозната фрек.	Вртоглавица, сонливост Атаксија, абнормална координација, тремор, дисартрија, ослабена меморија, нарушено внимание, парестезии, седација, нарушена рамнотежа, летаргија. Синкопа, ступор, миоклонус, психомоторна хиперактивност, нарушување на вкусот, дискинезија, постурална вртоглавица, интенцијален тремор, нистагмус, когнитивни нарушувања, нарушување на говорот, хипорефлексија, хипоестезија, амнезија, хиперестезија, сензации на печење. Хипокинезија, нарушување на чувството за мирис (паросмија), диграфија. <i>Губење свест, ментално нарушување, главоболка, слабост.</i>
Нарушувања на очите	чести помалку чести ретки непозната фрек.	Заматен вид, диплопија Визуелни нарушувања, оток на окото, нарушување на видното поле, намалена острина на видот, очна болка, астигмација, суви очи, зголемена лакримација. Губење на периферното видно поле, осцилопсија, изменета визуелна длабочинска перцепција, фотопсија, очна иритација, мидријаза, страбизам, визуелна заблеснатост. <i>Губење на видот, кератитис.</i>
Нарушувања на увото и на лабиринтот	чести помалку чести	Вртоглавица Хиперакузис
Срцеви нарушувања	помалку чести ретки непозната фрек.	Тахикардија, атриовентрикуларен блок од I степен. Синус - тахикардија, синус - брадикардија, синусна аритмија <i>Конгестивна срцева слабост, продолжување на QT - интервалот</i>
Васкуларни нарушувања	помалку чести ретки	Зацрвенување, напливи на топлина, хипотензија, хипертензија. Периферно студенило
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	помалку чести ретки непозната фрек.	Диспнеја, сушење на носната слузница. Епистакса, стегање во грлото, кашлица, носна конгестија, ринитис, речење. <i>Пулмонален едем</i>
Гастроинтестинални нарушувања	чести помалку чести	Повраќање, сува уста, констипација, флатуленија Абдоминална дистензија, гастроэзофагеален рефлукс, саливарна хиперсекреција, орална хипоестезија.

	ретки непозната фрек.	Асцит, панкреатитис, дисфагија. <i>Отекување на јазикот, дијареја, наузеја</i>
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	помалку чести ретки непозната фрек.	Папуларен раш, потење Уртикарија, ладна пот <i>Стивенс-Джонсонов синдром, пруритус.</i>
Нарушувања на мускуло- скелетниот систем и на сврзните ткива	помалку чести ретки	Мускулно треперење, отекување на зглобовите, мускулни грчеви, мијалгија, артралгија, болки во грбот, болки во нозете, вкочанетост на мускулите. Рабдомиолиза, цервикален спазам, болки во вратот
Нарушувања на уринарниот тракт и на бубрезите	помалку чести ретки непозната фрек.	Уринарна инконтиненција, дизурија. Ренална слабост, олигурија. <i>Уринарна ретенција.</i>
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	чести помалку чести ретки	Еректилна дисфункција. Забавена ејакулација, сексуална дисфункција. Аменореја, течење од дојките, болки во дојките, дисменореја, хипертрофија на дојките
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	чести помалку чести ретки непозната фрек.	Несигурност при одењето, чувство на опијанетост, замор, периферен едем, едеми по телото Паѓање, стегане во градите, астенија, жед, болки, чувство на непријатност, трпки. Генерализиран едем, треска. <i>Оток на лицето.</i>
Испитувања	чести помалку чести ретки	Зголемување на тежината. Покачување на креатин фосфокиназата во крвта, покачување на аланин аминотрансферазата, покачување на аспартат аминотрансферазата, намалување на бројот на тромбоцитите. Покачување на гликозата во крвта, намалување на калиумот, намалување на бројот на леукоцитите, покачување на крвниот креатинин, намалување на тежината.

По прекиот на краткотрајното или на долготрајното лекување со прегабалин, кај некои пациенти се забележани симптоми на апстиненција како инсомнија, главоболка, наузеја, дијареја, грип, нервоза, депресија, болки, потење и вртоглавица. Пациентите треба за ова да бидат информирани пред почеток на лекувањето.

Нема податоци дека честотата и силината на апстиненцијалните симптоми зависи од должината на лекувањето или од дозата на прегабалин.

4.9 Предозирање

При предозирање до 15 g, не била забележана појава на неочекувани несакани дејства.

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

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 СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиепилептици.
АТС код: N03AX16.

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, силно истискувајќи го [^3H]-габапентинот.

Клинички студии

Невропатска болка

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

Прегабалинот бил испитуван во 10 контролирани клинички студии 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

Ефикасноста од примената на прегабалин била испитувана во три контролирани клинички студии 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.

Генерализирани анксиозни нарушувања (ГАН)

Изведени се 6 контролирани студии 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 студии, кај повисок процент пациенти третирани со прегабалин било забележано заматување на видот во споредба со третираните 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 фундоскопски 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. Фундоскопски 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 поединечна или како повеќекратна доза. Пероралната биорасположливост се проценува на $\geq 90\%$ и не зависи од применетата доза. 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 е докажано дека прегабалинот ја минува крвно-мозочната бариера кај глупци, стаорци и кај мајмуни. Покажано е 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.

Метаболизам

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. Интериндивидуалниот 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 прегаблинот.

Фармакокинетика кај посебни групи пациенти

Пол

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

Бубрежно оштетување

Клиренсот на прегаблин е правопрпорционален на клиренсот на креатинин. Прегаблинот успешно може да се отстрани од плазмата со хемодијализа (по 4 - часовна дијализа, концентрацијата на прегаблин 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 прегаблинот 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 прегаблин.

Постари пациенти (над 65 години)

Со зголемување на возраста се очекува клиренсот на прегаблин 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 прегаблин кај пациенти кај кои постои компромитирана бубрежна функција која се должи на одминатата возраст (види 4.2 таб. 1).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Во стандардни студии за утврдување на безбедноста кај животни, прегаблинот даден во клинички релевантни дози се поднесува добро. Во студии за утврдување токсичност кај стаорци и кај мајмуни, 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 прегаблинот во дози ≥ 5 пати поголеми од просечната хумана експозиција, при максималната препорачана клиничка доза.

Прегаблинот 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 прегаблинот предизвикал токсичност во развитокот на потомството при експозиција ≥ 2 пати поголема од максималната експозиција кај луѓе.

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

Изведени се двегодишни студии за утврдување на канцерогениот потенцијал на прегаблинот 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 mg/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 хемангиосарком. 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 прегаблин. 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 стрес е 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 ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

ЛИРИКА 25 mg капсули, тврди

- *Содржина на капсулата:* лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк.
- *Тело на капсулата:* желатин, титан диоксид (E171), натриум лаурилсулфат, колоидален силициум диоксид, безводен, прочистена вода.
- *Печатарско мастило:* шелак, црн железен оксид (E172), пропилен гликол, калиум хидроксид.

ЛИРИКА 50 mg капсули, тврди

- *Содржина на капсулата:* лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк.
- *Тело на капсулата:* желатин, титан диоксид (E171), натриум лаурилсулфат, колоидален силициум диоксид, безводен, прочистена вода.
- *Печатарско мастило:* шелак, црн железен оксид (E172), пропилен гликол, калиум хидроксид.

ЛИРИКА 75 mg капсули, тврди

- *Содржина на капсулата:* лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк.
- *Тело на капсулата:* желатин, титан диоксид (E171), натриум лаурилсулфат, колоидален силициум диоксид, безводен, прочистена вода, црвен железен оксид (E172).
- *Печатарско мастило:* шелак, црн железен оксид (E172), пропилен гликол, калиум хидроксид.

ЛИРИКА 150 mg капсули, тврди

- *Содржина на капсулата:* лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк.
- *Тело на капсулата:* желатин, титан диоксид (E171), натриум лаурилсулфат, колоидален силициум диоксид, безводен, прочистена вода.
- *Печатарско мастило:* шелак, црн железен оксид (E172), пропилен гликол, калиум хидроксид.

ЛИРИКА 300 mg капсули, тврди

- *Содржина на капсулата:* лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк.
- *Тело на капсулата:* желатин, титан диоксид (E171), натриум лаурилсулфат, колоидален силициум диоксид, безводен, прочистена вода, црвен железен оксид (E172).
- *Печатарско мастило:* шелак, црн железен оксид (E172), пропилен гликол, калиум хидроксид.

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

6.4 Посебни мерки на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

PVC/алуминиум блистер кој содржи 14 или 56 тврди капсули.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на употребениот лек или на отпадните материјали и ракување со лекот

Нема посебни упатства за отстранување.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ
Бул. Александар Македонски 12,
1000 Скопје, Р. Македонија

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1
79090 Freiburg, Германија

9. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ЛИРИКА 25 mg x 14:
ЛИРИКА 50 mg x 14:
ЛИРИКА 75 mg x 14: 15-3182/10 од 31.08.2010
ЛИРИКА 75 mg x 56: 15-3609/10 од 31.08.2010
ЛИРИКА 150 mg x 14: 15-3183/10 од 31.08.2010
ЛИРИКА 150 mg x 56: 15-3610/10 од 31.08.2010
ЛИРИКА 300 mg x 14: 15-3184/10 од 31.08.2010
ЛИРИКА 300 mg x 56: 15-3611/10 од 31.08.2010

10. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

31.08.2010

11. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2011 година

