

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
LYRICA 300 mg hard capsules

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LYRICA 300 mg твърди капсули
ЛИРИКА 300 mg твърди капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАЗЕОПАЗВАНЕТО

Приложена към
разрешение за употреба № 11-11168/13.04.05

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

677/28.06.05

ameli

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg pregabalin. За помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсула от 300 mg: твърда желатинова капсула в бяло и оранжево, маркирана с "Pfizer" върху капачката и "PGN 300" върху тялото на капсулата с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Невропатична болка

Lyrica е показана за лечение на периферна невропатична болка при възрастни.

Епилепсия

Lyrica е показана като допълнително лечение при възрастни с парциални припадъци с или без вторична генерализация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозовият интервал е от 150 до 600 mg на ден разпределени в два или три приема.
Lyrica може да бъде приемана с или без храна.

Невропатична болка

Лечението с pregabalin може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта, дозировката може да бъде увеличена до 300 mg на ден след интервал от 3 до 7 дни, а при необходимост до максимална доза от 600 mg дневно след допълнителен 7-дневен интервал.

Епилепсия

Лечението с pregabalin може да започне с доза от 150 mg на ден. В зависимост от индивидуалния терапевтичен отговор на пациента и поносимостта, дозировката може да бъде увеличена до 300 mg на ден след 1 седмица. Максималната доза от 600 mg на ден може да бъде достигната след още една допълнителна седмица.

Прекратяване на лечението с pregabalin

В съответствие с настоящата клинична практика, ако лечението с pregabalin трябва да бъде прекратено както при невропатична болка така и при епилепсия, се препоръчва това да стане постепенно в рамките минимум на 1 седмица.



Пациенти с нарушена бъбречна функция

Pregabalin се елиминира от системната циркулация главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Тъй като клирънсът на pregabalin е право пропорционален на креатининовия клирънс (вж. раздел 5.2), намаляването на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да бъде индивидуализирано в съответствие с креатининовия клирънс (CL_{cr}), както е посочено в Таблица 1, като се прилага следната формула:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумния креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ за жени})$$

Pregabalin се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа (50% от лекарството за 4 часа). При пациенти на хемодиализа дневната доза pregabalin трябва да бъде адаптирана в зависимост от бъбречната функция. В допълнение към дневната доза непосредствено след всяка 4-часова хемодиализа трябва да бъде дадена допълнителна доза (вж. Таблица 1).

Таблица 1. Адаптиране на дозировката на pregabalin в зависимост от бъбречната функция

Креатининов клирънс (CL _{cr}) (ml/min)	Обща дневна доза на pregabalin *		Режим на дозиране
	Начална доза (mg/ден)	Максимална доза (mg/ден)	
≥ 60	150	600	ДПД или ТПД
≥30 - <60	75	300	ДПД или ТПД
≥15 - <30	25 – 50	150	ЕПД или ДПД
< 15	25	75	ЕПД
Допълнителна доза непосредствено след хемодиализа (mg)			
	25	100	Еднократна доза ⁺

ТПД = Разделени в три приема

ДПД = Разделени в два приема

ЕПД = Еднократна дневна доза

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

⁺ Допълнителната доза е еднократна

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция не е необходима промяна на дозировката (вж. раздел 5.2).

Приложение в детска и юношеска възраст (от 12 до 17 години)

Безопасността и ефективността на pregabalin при педиатрични пациенти на възраст под 12 години и при юноши не е установена.

Не се препоръчва приложение в детска възраст (вж. раздел 5.3).

Приложение при пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

При пациенти в напреднала възраст може да се наложи намаляване на дозата на pregabalin поради намалена бъбречна функция (вж. "Пациенти с нарушена бъбречна функция").

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, дефицит на лактаза на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

В съответствие с настоящата клинична практика при някои пациенти с диабет, които наддават на тегло при лечение с pregabalin, е необходимо адаптиране на хипогликемичното лечение.

Лечението с pregabalin е било свързано с виене на свят и сънливост, които биха могли да увеличат честотата на случайно нараняване (падане) при пациенти в напреднала възраст. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат с повишено внимание, докато не се запознаят с потенциалните ефекти от лечението.

Съществуват недостатъчно данни за спирането на приема на съпътстващи антиепилептични лекарства след постигане на контрол на припадъците с pregabalin като добавъчна терапия., за да се премине на монотерапия с pregabalin.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Тъй като pregabalin се екскретира предимно в непроменен вид в урината, метаболизира се пренебрежимо малко при хора (<2% от дозата се установява в урината под формата на метаболити), не инхибира лекарствения метаболизъм *in vitro* и не се свързва с плазмените белтъци, малко вероятно е той да предизвиква или да участва във фармакокинетични взаимодействия.

Съответно, в *in vivo* проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между pregabalin и phenytoin, carbamazepine, валпроева киселина, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone или ethanol. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че пероралните антидиабетни средства, диуретиците, insulin, phenobarbital, tiagabine и topiramate нямат клинично значим ефект върху клирънса на pregabalin.

Едновременното приложение на pregabalin и пероралните контрацептивни средства norethisterone и/или ethinyl oestradiol не повлиява фармакокинетиката при състояние на равновесие на нито едно от тези вещества.

Многократни перорални дози pregabalin, приложени едновременно с oxycodone, lorazepam или ethanol, не водят до клинично значими ефекти върху дишането. Pregabalin вероятно има адитивно действие върху нарушенията на познавателната и двигателната функция, причинени от oxycodone. Pregabalin може да засили ефектите на ethanol и lorazepam.

Не са провеждани специфични проучвания за фармакодинамични взаимодействия при доброволци в напреднала възраст.

4.6. Бременност и кърмене

Липсват адекватни данни за употребата на pregabalin при бременни.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3) Потенциалният риск при хора е неизвестен. Следователно, Lyrice не трябва да бъде използвана по време на бременност освен ако ползата за майката явно надхвърля потенциалния риск за плода. При жени в детеродна възраст трябва да бъде прилагана ефективна контрацепция.

Не е известно дали pregabalin се екскретира в майчиното мляко при хора; той обаче се установява в майчиното мляко при плъхове. Следователно, по време на лечение с pregabalin не се препоръчва кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
LYRICA 300 mg hard capsules

Lyrica може да причини виене на свят и сънливост и следователно може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Пациентите се съветват да не шофират, да не работят със сложни машини или да участват в други потенциално рискови дейности докато се разбере дали лечението засяга тяхната способност да извършват тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клиничната програма на pregabalin е включвала над 9000 пациенти, които са използвали pregabalin, над 5000 от които са взели участие в двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания. Най-често съобщавани нежелани реакции са били виене на свят и сънливост. Нежеланите реакции обикновено са били леки до умерени по сила. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции за всички контролирани проучвания е била 13% при пациенти, получаващи pregabalin, и 7% при пациенти, получаващи плацебо. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на лечението в групи, лекувани с pregabalin, са били виене на свят и сънливост.

В долната таблица са изброени по класове и честота (много чести (>1/10), чести (>1/100), <1/10), нечести (>1/1000, <1/100) и редки (<1/1000)) всички нежелани лекарствени реакции, които са настъпили с честота по-голяма от плацебо и при повече от един пациент.

Изброените нежелани реакции биха могли да бъдат свързани и с подлежащото заболяване и/или съпътстващо лечение.

Система в организма	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвната и лимфна система	
Редки	Неутропения
Нарушения на обмяната и храненето	
Чести	Засилване на апетита
Нечести	Анорексия
Редки	Хипогликемия
Психиатрични нарушения	
Чести	Еуфорично настроение, обърканост, намалено либидо, раздразнимост
Нечести	Деперсонализация, аноргазмия, безпокойство, депресия, възбуда, промени в настроението, засилване на безсънието, потиснато настроение, трудно намиране на думи, халюцинация, патологични сънища, повишено либидо, паническа атака, апатия
Редки	Невъздържаност, повишено настроение
Нарушения на нервната система	
Много чести	Виене на свят, сънливост
Чести	Атаксия, нарушения на вниманието, нарушена координация, нарушения на паметта, тремор, дизартрия, парестезии
Нечести	Когнитивно разстройство, хипоестезия, дефект в зрителното поле, нистагъм, говорно нарушение, миоклонус, хипорефлексия, дискинезия, повишена психомоторна активност, виене на свят при изправяне, хиперестезия, агеузия, чувство на парене, интенционен тремор, ступор, синкоп
Редки	Хипокинезия, паросмия, дисграфия
Очни нарушения	
Чести	Замъглено виждане, диплопия
Нечести	Зрително нарушение, сухота в очите, оток на очите, понижена зрителна острота, болки в очите, астеронопия, повишена лакримация

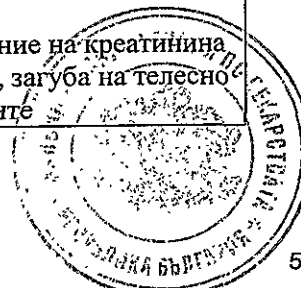


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LYRICA 300 mg hard capsules

Редки	Фотопсия, дразнене в очите, мидриаза, осцилопсия, нарушено зрително възприятие за дълбочина, загуба на периферно зрение, страбизъм, повишена яркост на образите
Ушни и лабиринтни нарушения	
Чести	Световъртеж
Редки	Хиперакузис
Сърдечни нарушения	
Нечести	Тахикардия
Редки	Атриовентрикуларен блок I степен, синусова тахикардия, синусова аритмия, синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	Зачервяване, горещи вълни
Редки	Хипотония, студени крайници, хипертония
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, сухота в носа
Редки	Назофарингит, кашлица, назална конгестия, епистаксис, ринит, хъркане, стягане в гърлото
Гастроинтестинални нарушения	
Чести	Сухота в устата, запек, повръщане, флатуленция
Нечести	Подуване на корема, повишено слюноотделяне, гастроэзофагеален рефлукс, хипоестезия на устната кухина
Редки	Асцит, дисфагия, панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Потене, папулозен обрив
Редки	Студена пот, уртикария
Нарушения на скелетномускулната система и съединителната тъкан	
Нечести	Мускулни потрепвания, подуване на ставите, мускулни крампи, миалгия, артралгия, болки в гърба, болки в крайник, мускулна скованост
Редки	Цервикален спазъм, болки във врата, рабдомиолиза
Бъбречни и микционни нарушения	
Нечести	Дизурия, инконтиненция на урината
Редки	Олигурия, бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	
Чести	Еректилна дисфункция
Нечести	Забавена еякулация, сексуална дисфункция
Редки	Аменорея, болки в гърдата, секреция от гърдата, дисменорея, хипертрофия на гърдата
Общи нарушения и прояви на мястото на приложение	
Чести	Уморяемост, периферни отоци, чувство за опиянение, едем, нарушена походка
Нечести	Астения, падане, жажда, стягане в гърдите
Редки	Болезнена аназарка, пирексия, тръпки
Промени в изследванията	
Чести	Увеличаване на телесното тегло
Нечести	Повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на аспартат аминотрансферазата, намаление на броя на тромбоцитите
Редки	Повишение на кръвната захар, повишение на креатинина в кръвта, понижение на калия в кръвта, загуба на телесно тегло, понижение на броя на левкоцитите

4.9. Предозиране



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LYRICA 300 mg hard capsules

При предозиране до 15 g не са съобщавани неочаквани нежелани реакции. Лечението при предозиране на pregabalin трябва да включва общи поддържащи мерки и евентуално хемодиализа при нужда (вж. раздел 4.2 Таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, АТС код: N03A (предложен)

Лекарственото вещество pregabalin е аналог на гама-аминомаслената киселина ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid).

Механизъм на действие

Pregabalin се свързва с допълнителната субединица ($\alpha_2\delta$ белтък) на волтаж-зависимите калциеви канали в централната нервна система, измествайки мощно [^3H]-gabapentin.

Клиничен опит

Невропатична болка

Ефективността е доказана в проучвания при диабетна невропатия и постхерпетична невралгия. Ефективността не е проучена при други модели на невропатична болка.

Pregabalin е проучен в 9 контролирани клинични проучвания с продължителност до 13 седмици с двукратен дневен прием (ДПД) и до 8 седмици с трикратен дневен прием (ТПД). Като цяло, безопасността и ефективността при режими на дозиране ДПД и ТПД са били сходни.

В клиничните проучвания с продължителност до 13 седмици отслабване на болката е било наблюдавано до края на първата седмица и се е запазило през целия период на лечение.

В контролирани клинични проучвания 35% от пациентите, лекувани с pregabalin, и 18% от пациентите на плацебо са имали подобрене на точковия резултат за оценка на болката с 50%. Сред пациентите без прояви на сънливост такова подобрене е било наблюдавано при 33% от лекуваните с pregabalin и при 18% от пациентите на плацебо. При пациенти с прояви на сънливост терапевтичният отговор е бил 48% в групата с pregabalin и 16% в плацебо-групата.

Епилепсия

Pregabalin е проучен в 3 контролирани клинични проучвания с продължителност 12 седмици при двукратен (ДПД) или трикратен (ТПД) дневен прием. Като цяло, безопасността и ефективността при режими на дозиране ДПД и ТПД са били сходни.

Намаление на честотата на припадъците е било наблюдавано до края на първата седмица.

5.2. Фармакокинетични свойства

Равновесните фармакокинетични показатели на pregabalin са сходни при здрави доброволци, пациенти с епилепсия, получаващи антиепилептични лекарства, и пациенти с хронична болка.

Абсорбция:

Pregabalin се резорбира бързо при приложение на гладно с пикови плазмени концентрации, настъпващи в рамките на един час след приложение както на еднократна доза така и на многократни дози. Пероралната бионаличност на pregabalin се очаква да е $\geq 90\%$ и е независима от дозата. След повторен прием равновесни концентрации се достигат в рамките на 24 до 48



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LYRICA 300 mg hard capsules

часа. Скоростта на резорбция на pregabalin намалява при прием с храна, което води до понижение на C_{max} с около 25-30% и забавяне на t_{max} до приблизително 2.5 часа. Приемът на pregabalin с храна, обаче, няма клинично значим ефект върху степента на резорбция на pregabalin.

Разпределение:

Предклинични проучвания показват, че pregabalin преминава през кръвно-мозъчната бариера на мишки, плъхове и маймуни. Доказано е, че pregabalin преминава през плацентата при плъхове и се открива в млякото на кърмещи плъхове. При хора обемът на разпределение на pregabalin след перорален прием е приблизително 0.56 l/kg. Pregabalin не се свързва с плазмените белтъци.

Метаболизъм:

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

Елиминиране:

Pregabalin се елиминира от системното кръвообращение главно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Средното време на полуживот на pregabalin е 6.3 часа. Плазменният и бъбречният клирънс на pregabalin са право пропорционални на креатининовия клирънс (вж. раздел 5.2 Нарушена бъбречна функция). При пациенти с намалена бъбречна функция или на хемодиализа е необходимо адаптиране на дозата (вж. раздел 4.2, Таблица 1).

Линейност / нелинейност:

Фармакокинетичните показатели на pregabalin са линейни в рамките на препоръчителния дневен дозов интервал. Вариабилността на фармакокинетиката на pregabalin между индивидите е малка (<20%). Фармакокинетиката при многократно приложение може да бъде предсказана от данните при еднократен прием. Следователно, не е необходимо рутинно мониториране на плазмените концентрации на pregabalin.

Фармакокинетика при специфични групи пациенти:

Пол

Клиничните проучвания показват, че полът не оказва клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на pregabalin.

Нарушена бъбречна функция

Клирънсът на pregabalin е право пропорционален на креатининовия клирънс. Освен това pregabalin се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа (след 4-часово хемодиализно лечение плазмените концентрации на pregabalin се понижават с приблизително 50%). Тъй като бъбречното елиминиране е главният път на елиминиране, при пациенти с нарушена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозировката, а след хемодиализа е необходим допълнителен прием (вж. раздел 4.2, Таблица 1).

Нарушена чернодробна функция

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LYRICA 300 mg hard capsules

предимно в непроменен вид в урината, нарушената чернодробна функция не би трябвало да променя значимо плазмените концентрации на pregabalin.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Съществува тенденция за намаляване на клирънса на pregabalin с нарастване на възрастта. Това намаление на пероралния клирънс на pregabalin съответства на понижението на клирънса на креатинина, свързано с напредване на възрастта. При пациенти с възрастово обусловено нарушение на бъбречната функция може да се наложи намаляване на дозата на pregabalin (вж. раздел 4.2, Таблица 1).

5.3. Предклинични данни за безопасност

В конвенционални фармакологични проучвания за безопасност при животни pregabalin е показал добра поносимост в дози съответстващи на клинично прилаганите. В проучвания за токсичност с повтарящи се дози, проведени при плъхове и маймуни, са били наблюдавани ефекти върху ЦНС, включително хипоактивност, хиперактивност и атаксия. След продължителна експозиция на pregabalin, съответстваща на експозиция ≥ 5 пъти по-голяма от средната експозиция при хора при максимална препоръчителна клинична доза, се наблюдава повишена честота на атрофия на ретината, обичайно наблюдавана при плъхове албиноси в напреднала възраст.

Pregabalin не е тератогенен при мишки, плъхове или зайци. Фетална токсичност при плъхове и зайци е настъпила само при експозиции, надхвърлящи значително тази при хора. В пренатални/постнатални изследвания за токсичност pregabalin е довел до поява на токсични ефекти върху развитието на поколението при плъхове след експозиции >2 пъти по-големи от максималната препоръчителна експозиция при хора.

Pregabalin не е генотоксичен въз основа на резултати от серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания.

При плъхове и мишки са били проведени двугодишни проучвания с pregabalin за карциногенност. При плъхове не са наблюдавани тумори след експозиции до 24 пъти по-големи от средната експозиция при хора при максималната препоръчителна клинична доза от 600 mg/ден. При мишки не е била наблюдавана повишена честота на туморите при експозиции, подобни на средната експозиция при хора, но при по-високи експозиции е била наблюдавана повишена честота на хемангиосарком. Негенотоксичният механизъм на индуцираното от pregabalin образуване на тумори при мишки включва промени в тромбоцитите и пролиферация на ендотелни клетки. Такива тромбоцитни промени не са били установени при плъхове или при хора в рамките на краткосрочни и ограничени дългосрочни клинични проучвания. Липсват доказателства, предполагащи риск при хора.

При млади плъхове видовете токсичност не се различават качествено от тези, наблюдавани при зрели плъхове. Младите плъхове, обаче, са по-чувствителни. При терапевтични експозиции са били установени клинични прояви от ЦНС като хиперактивност и скърцане със зъби и известни промени в растежа (преходно потискане на наддаването на тегло). Ефекти върху цикъла на разгонване са били наблюдавани при експозиция, надхвърляща 5 пъти тази при хора. Невроповеденчески/познавателни ефекти са били наблюдавани при млади плъхове 1-2 седмици след експозиция >2 пъти (отговор към звуков стимул) или >5 пъти (обучение/памет) по-голяма от терапевтичната експозиция при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Lactose monohydrate



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
LYRICA 300 mg hard capsules

Maize starch
Talc

Капсулна обвивка:

Gelatin
Titanium Dioxide (E171)
Sodium Laurilsulfate
Silica, colloidal anhydrous
Purified water
Red Iron Oxide (E172)

Печатно мастило:

Shellac
Black Iron Oxide (E172)
Propylene Glycol
Potassium Hydroxide

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери, съдържащи 14, 56 или 112 (2 x 56) твърди капсули.
PVC/алуминиеви блистери с перфорация за всяка отделна доза, съдържащи 100 x 1 твърди капсули.

Възможно е да не се предлагат на пазара всички видове опаковки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer HCP Corporation
235 East 42nd Street
New York, NY 10017 – 5755
USA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА



10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

