ЛП-N=(001671)-(РГ-RU) от 16.01.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lyrica 25 mg hard capsules
Lyrica 50 mg hard capsules
Lyrica 75 mg hard capsules
Lyrica 100 mg hard capsules
Lyrica 150 mg hard capsules
Lyrica 200 mg hard capsules
Lyrica 225 mg hard capsules
Lyrica 300 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lyrica 25 mg hard capsules
Each hard capsule contains 25 mg of pregabalin.

Lyrica 50 mg hard capsules
Each hard capsule contains 50 mg of pregabalin.

Lyrica 75 mg hard capsules
Each hard capsule contains 75 mg of pregabalin.

Lyrica 100 mg hard capsules
Each hard capsule contains 100 mg of pregabalin.

Lyrica 150 mg hard capsules
Each hard capsule contains 150 mg of pregabalin.

Lyrica 200 mg hard capsules
Each hard capsule contains 200 mg of pregabalin.

Lyrica 225 mg hard capsules
Each hard capsule contains 225 mg of pregabalin.

Lyrica 300 mg hard capsules
Each hard capsule contains 300 mg of pregabalin.

Excipients with known effect

Lyrica 25 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 35 mg lactose monohydrate.

Lyrica 50 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 70 mg lactose monohydrate.

Lyrica 75 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 8.25 mg lactose monohydrate.

Lyrica 100 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 11 mg lactose monohydrate.

Lyrica 150 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 16.50 mg lactose monohydrate.

Lyrica 200 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 22 mg lactose monohydrate.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Lyrica 225 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 24.75 mg lactose monohydrate.

Lyrica 300 mg hard capsules
Each hard capsule also contains 33 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsules

Lyrica 25 mg hard capsules
White marked “Pfizer” on the cap and “PGN 25” on the body with black ink.

Lyrica 50 mg hard capsules
White marked “Pfizer” on the cap and “PGN 50” on the body with black ink. The body is also marked with a black band.

Lyrica 75 mg hard capsules
White and orange, marked “Pfizer” on the cap and “PGN 75” on the body with black ink.

Lyrica 100 mg hard capsules
Orange marked “Pfizer” on the cap and “PGN 100” on the body with black ink.

Lyrica 150 mg hard capsules
White marked “Pfizer” on the cap and “PGN 150” on the body with black ink.

Lyrica 200 mg hard capsules
Light orange, marked “Pfizer” on the cap and “PGN 200” on the body with black ink.

Lyrica 225 mg hard capsules
White and light orange marked “Pfizer” on the cap and “PGN 225” on the body with black ink.

Lyrica 300 mg hard capsules
White and orange, marked “Pfizer” on the cap and “PGN 300” on the body with black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Neuropathic pain
Lyrica is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults.

Epilepsy
Lyrica is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalisation.

Generalised anxiety disorder
Lyrica is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.2 Posology and method of administration

Posology
The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.

Neuropathic pain
Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval.

Epilepsy
Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Generalised anxiety disorder
The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly.

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week the dose may be increased to 450 mg per day. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Discontinuation of pregabalin
In accordance with current clinical practice, if pregabalin has to be discontinued, it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication (see sections 4.4 and 4.8).

Renal impairment
Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2), dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CL_{cr}), as indicated in Table 1 determined using the following formula:

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[\frac{1.23 \times [140 - age\ (years)] \times weight\ (kg)}{serum\ creatinine\ (\mu mol/l)} \right] (\times\ 0.85\ for\ female\ patients)$$

Pregabalin is removed effectively from plasma by haemodialysis (50% of drug in 4 hours). For patients receiving haemodialysis, the pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function. In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4 hour haemodialysis treatment (see Table 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Table 1. Pregabalin Dose Adjustment Based on Renal Function

Creatinine clearance (CL_{cr}) (ml/min)	**Total pregabalin daily dose***		**Dose regimen**
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	
≥ 60	150	600	BID or TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID or TID
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	Once Daily or BID
< 15	25	75	Once Daily
Supplementary dosage following haemodialysis (mg)			
	25	100	Single dose+

TID = Three divided doses
BID = Two divided doses
* Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/dose
+ Supplementary dose is a single additional dose

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Lyrica in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Elderly
Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function (see section 5.2).

Method of administration
Lyrica may be taken with or without food.
Lyrica is for oral use only.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Diabetic patients
In accordance with current clinical practice, some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products.

Hypersensitivity reactions
There have been reports in the postmarketing experience of hypersensitivity reactions, including cases of angioedema. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur.

Dizziness, somnolence, loss of consciousness, confusion and mental impairment
Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. There have also been postmarketing reports of loss of consciousness, confusion and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal product.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Vision-related effects
In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. In the clinical studies where ophthalmologic testing was conducted, the incidence of visual acuity reduction and visual field changes was greater in pregabalin-treated patients than in placebo-treated patients; the incidence of fundoscopic changes was greater in placebo-treated patients (see section 5.1).

In the postmarketing experience, visual adverse reactions have also been reported, including loss of vision, visual blurring or other changes of visual acuity, many of which were transient. Discontinuation of pregabalin may result in resolution or improvement of these visual symptoms.

Renal failure
Cases of renal failure have been reported and in some cases discontinuation of pregabalin did show reversibility of this adverse reaction.

Withdrawal of concomitant anti-epileptic medicinal products
There are insufficient data for the withdrawal of concomitant anti-epileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on pregabalin.

Withdrawal symptoms
After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin, withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Convulsions, including status epilepticus and grand mal convulsions, may occur during pregabalin use or shortly after discontinuing pregabalin.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related.

Congestive heart failure
There have been postmarketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic indication. Pregabalin should be used with caution in these patients. Discontinuation of pregabalin may resolve the reaction.

Treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury
In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, central nervous system adverse reactions and especially somnolence was increased. This may be attributed to an additive effect due to concomitant medicinal products (e.g. anti-spasticity agents) needed for this condition. This should be considered when prescribing pregabalin in this condition.

Respiratory depression
There have been reports of severe respiratory depression in relation to pregabalin use. Patients with compromised respiratory function, respiratory or neurological disease, renal impairment, concomitant use of CNS depressants and the elderly may be at higher risk of experiencing this severe adverse reaction. Dose adjustments may be necessary in these patients (see section 4.2).

Suicidal ideation and behaviour
Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo controlled studies of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for pregabalin.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

Reduced lower gastrointestinal tract function
There are postmarketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g. intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics. When pregabalin and opioids will be used in combination, measures to prevent constipation may be considered (especially in female patients and elderly).

Concomitant use with opioids
Caution is advised when prescribing pregabalin concomitantly with opioids due to risk of CNS depression (see section 4.5). In a case-control study of opioid users, those patients who took pregabalin concomitantly with an opioid had an increased risk for opioid-related death compared to opioid use alone (adjusted odds ratio [aOR], 1.68 [95% CI, 1.19 – 2.36]). This increased risk was observed at low doses of pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1.52 [95% CI, 1.04 – 2.22]) and there was a trend for a greater risk at high doses of pregabalin (> 300 mg, aOR 2.51 [95% CI 1.24 – 5.06]).

Misuse, abuse potential or dependence
Cases of misuse, abuse and dependence have been reported. Caution should be exercised in patients with a history of substance abuse and the patient should be monitored for symptoms of pregabalin misuse, abuse or dependence (development of tolerance, dose escalation, drug-seeking behaviour have been reported).

Encephalopathy
Cases of encephalopathy have been reported, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.

Lactose intolerance
Lyrica contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium content
Lyrica contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per hard capsule. Patients on low sodium diets can be informed that this medicinal product is essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (< 2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism *in vitro*, and is not bound to plasma proteins, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.

In vivo studies and population pharmacokinetic analysis
Accordingly, in *in vivo* studies no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance.

Oral contraceptives, norethisterone and/or ethinyl oestradiol
Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl oestradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Central nervous system influencing medical products
Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam.

In the postmarketing experience, there are reports of respiratory failure, coma and deaths in patients taking pregabalin and opioids and/or other central nervous system (CNS) depressant medicinal products. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.

Interactions and the elderly
No specific pharmacodynamic interaction studies were conducted in elderly volunteers. Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
As the potential risk for humans is unknown, effective contraception must be used in women of child bearing potential.

Pregnancy
There are no adequate data from the use of pregabalin in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Lyrica should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).

Breast-feeding
Pregabalin is excreted into human milk (see section 5.2). The effect of pregabalin on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue pregabalin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
There are no clinical data on the effects of pregabalin on female fertility.

In a clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment, there were no effects on sperm motility.

A fertility study in female rats has shown adverse reproductive effects. Fertility studies in male rats have shown adverse reproductive and developmental effects. The clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lyrica may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Lyrica may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

4.8 Undesirable effects

The pregabalin clinical programme involved over 8,900 patients exposed to pregabalin, of whom over 5,600 were in double-blind placebo controlled trials. The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity. In all

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12% for patients receiving pregabalin and 5% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence.

In table 2 below all adverse reactions, which occurred at an incidence greater than placebo and in more than one patient, are listed by class and frequency (very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and/or concomitant medicinal products.

In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, CNS adverse reactions and especially somnolence was increased (see section 4.4).

Additional reactions reported from postmarketing experience are included in italics in the list below.

Table 2. Pregabalin Adverse Drug Reactions

System Organ Class	Adverse drug reactions
Infections and infestations	
Common	Nasopharyngitis
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	Neutropaenia
Immune system disorders	
Uncommon	*Hypersensitivity*
Rare	*Angioedema, allergic reaction*
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Appetite increased
Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia
Psychiatric disorders	
Common	Euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, libido decreased
Uncommon	Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, elevated mood, *aggression*, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy
Rare	Disinhibition
Nervous system disorders	
Very Common	Dizziness, somnolence, headache
Common	Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hypoaesthesia, sedation, balance disorder, lethargy
Uncommon	Syncope, stupor, myoclonus, *loss of consciousness*, psychomotor hyperactivity, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, *mental impairment*, speech disorder, hyporeflexia, hyperaesthesia, burning sensation, ageusia, *malaise*
Rare	*Convulsions*, parosmia, hypokinesia, dysgraphia
Eye disorders	
Common	Vision blurred, diplopia
Uncommon	Peripheral vision loss, visual disturbance, eye swelling, visual field defect, visual acuity reduced, eye pain, asthenopia, photopsia, dry eye, lacrimation increased, eye irritation
Rare	*Vision loss*, *keratitis*, oscillopsia, altered visual depth perception, mydriasis, strabismus, visual brightness

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

System Organ Class	Adverse drug reactions
Ear and labyrinth disorders	
Common	Vertigo
Uncommon	Hyperacusis
Cardiac disorders	
Uncommon	Tachycardia, atrioventricular block first degree, sinus bradycardia, *congestive heart failure*
Rare	*QT prolongation*, sinus tachycardia, sinus arrhythmia
Vascular disorders	
Uncommon	Hypotension, hypertension, hot flushes, flushing, peripheral coldness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon	Dyspnoea, epistaxis, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring, nasal dryness
Rare	*Pulmonary oedema*, throat tightness
Not known	Respiratory depression
Gastrointestinal disorders	
Common	Vomiting, *nausea*, constipation, *diarrhoea*, flatulence, abdominal distension, dry mouth
Uncommon	Gastrooesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, hypoaesthesia oral
Rare	Ascites, pancreatitis, *swollen tongue*, dysphagia
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	Elevated liver enzymes*
Rare	Jaundice
Very rare	Hepatic failure, hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Rash papular, urticaria, hyperhidrosis, *pruritus*
Rare	*Stevens Johnson syndrome*, cold sweat
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Muscle cramp, arthralgia, back pain, pain in limb, cervical spasm
Uncommon	Joint swelling, myalgia, muscle twitching, neck pain, muscle stiffness
Rare	Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria
Rare	Renal failure, oliguria, *urinary retention*
Reproductive system and breast disorders	
Common	Erectile dysfunction
Uncommon	Sexual dysfunction, ejaculation delayed, dysmenorrhoea, breast pain
Rare	Amenorrhoea, breast discharge, breast enlargement, *gynaecomastia*
General disorders and administration site conditions	
Common	Oedema peripheral, oedema, gait abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue
Uncommon	Generalised oedema, *face oedema*, chest tightness, pain, pyrexia, thirst, chills, asthenia
Investigations	
Common	Weight increased
Uncommon	Blood creatine phosphokinase increased, blood glucose increased, platelet count decreased, blood creatinine increased, blood potassium decreased, weight decreased
Rare	White blood cell count decreased

* Alanine aminotransferase increased (ALT) and aspartate aminotransferase increased (AST).

After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following reactions have been mentioned: insomnia,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related.

Paediatric population
The pregabalin safety profile observed in five paediatric studies in patients with partial seizures with or without secondary generalisation (12-week efficacy and safety study in patients 4 to 16 years of age, n=295; 14-day efficacy and safety study in patients 1 month to younger than 4 years of age, n=175; pharmacokinetic and tolerability study, n=65; and two 1 year open label follow on safety studies, n=54 and n=431) was similar to that observed in the adult studies of patients with epilepsy. The most common adverse events observed in the 12-week study with pregabalin treatment were somnolence, pyrexia, upper respiratory tract infection, increased appetite, weight increased, and nasopharyngitis. The most common adverse events observed in the 14-day study with pregabalin treatment were somnolence, upper respiratory tract infection, and pyrexia (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the postmarketing experience, the most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusional state, agitation, and restlessness. Seizures were also reported.

In rare occasions, cases of coma have been reported.

Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 4.2 Table 1).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-epileptics, other anti-epileptics ATC code: N03AX16

The active substance, pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].

Mechanism of action
Pregabalin binds to an auxiliary subunit (α_2-δ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system.

Clinical efficacy and safety

Neuropathic pain
Efficacy has been shown in trials in diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia and spinal cord injury. Efficacy has not been studied in other models of neuropathic pain.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Pregabalin has been studied in 10 controlled clinical trials of up to 13 weeks with twice a day dosing (BID) and up to 8 weeks with three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

In clinical trials up to 12 weeks for both peripheral and central neuropathic pain, a reduction in pain was seen by Week 1 and was maintained throughout the treatment period.

In controlled clinical trials in peripheral neuropathic pain 35% of the pregabalin treated patients and 18% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score. For patients not experiencing somnolence, such an improvement was observed in 33% of patients treated with pregabalin and 18% of patients on placebo. For patients who experienced somnolence the responder rates were 48% on pregabalin and 16% on placebo.

In the controlled clinical trial in central neuropathic pain 22% of the pregabalin treated patients and 7% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score.

Epilepsy
Adjunctive Treatment
Pregabalin has been studied in 3 controlled clinical trials of 12 week duration with either BID or TID dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

A reduction in seizure frequency was observed by Week 1.

Paediatric population
The efficacy and safety of pregabalin as adjunctive treatment for epilepsy in paediatric patients below the age of 12 and adolescents has not been established. The adverse events observed in a pharmacokinetic and tolerability study that enrolled patients from 3 months to 16 years of age (n=65) with partial onset seizures were similar to those observed in adults. Results of a 12-week placebo-controlled study of 295 paediatric patients aged 4 to 16 years and a 14-day placebo-controlled study of 175 paediatric patients aged 1 month to younger than 4 years of age performed to evaluate the efficacy and safety of pregabalin as adjunctive therapy for the treatment of partial onset seizures and two 1 year open label safety studies in 54 and 431 paediatric patients respectively, from 3 months to 16 years of age with epilepsy indicate that the adverse events of pyrexia and upper respiratory infections were observed more frequently than in adult studies of patients with epilepsy (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

In the 12-week placebo-controlled study, paediatric patients (4 to 16 years of age) were assigned to pregabalin 2.5 mg/kg/day (maximum, 150 mg/day), pregabalin 10 mg/kg/day (maximum, 600 mg/day), or placebo. The percentage of subjects with at least a 50% reduction in partial onset seizures as compared to baseline was 40.6% of subjects treated with pregabalin 10 mg/kg/day (p=0.0068 versus placebo), 29.1% of subjects treated with pregabalin 2.5 mg/kg/day (p=0.2600 versus placebo) and 22.6% of those receiving placebo.

In the 14-day placebo-controlled study, paediatric patients (1 month to younger than 4 years of age) were assigned to pregabalin 7 mg/kg/day, pregabalin 14 mg/kg/day, or placebo. Median 24-hour seizure frequencies at baseline and at the final visit were 4.7 and 3.8 for pregabalin 7 mg/kg/day, 5.4 and 1.4 for pregabalin 14 mg/kg/day, and 2.9 and 2.3 for placebo, respectively. Pregabalin 14 mg/kg/day significantly reduced the log-transformed partial onset seizure frequency versus placebo (p=0.0223); pregabalin 7 mg/kg/day did not show improvement relative to placebo.

In a 12-week placebo-controlled study in subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic (PGTC) seizures 219 subjects (aged 5 to 65 years, of which 66 were aged 5 to 16 years) were assigned to pregabalin 5 mg/kg/day (maximum 300 mg/day), 10 mg/kg/day (maximum 600 mg/day) or placebo as adjunctive therapy. The percentage of subjects with at least a 50% reduction in PGTC seizure rate was 41.3%, 38.9% and 41.7% for pregabalin 5 mg/kg/day, pregabalin 10 mg/kg/day and placebo respectively.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Monotherapy (newly diagnosed patients)
Pregabalin has been studied in 1 controlled clinical trial of 56 week duration with BID dosing. Pregabalin did not achieve non-inferiority to lamotrigine based on the 6-month seizure freedom endpoint. Pregabalin and lamotrigine were similarly safe and well tolerated.

Generalised Anxiety Disorder
Pregabalin has been studied in 6 controlled trials of 4-6 week duration, an elderly study of 8 week duration and a long-term relapse prevention study with a double-blind relapse prevention phase of 6 months duration.

Relief of the symptoms of GAD as reflected by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was observed by Week 1.

In controlled clinical trials (4-8 week duration) 52% of the pregabalin treated patients and 38% of the patients on placebo had at least a 50% improvement in HAM-A total score from baseline to endpoint.

In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. Ophthalmologic testing (including visual acuity testing, formal visual field testing and dilated funduscopic examination) was conducted in over 3600 patients within controlled clinical trials. In these patients, visual acuity was reduced in 6.5% of patients treated with pregabalin, and 4.8% of placebo-treated patients. Visual field changes were detected in 12.4% of pregabalin-treated, and 11.7% of placebo-treated patients. Funduscopic changes were observed in 1.7% of pregabalin-treated and 2.1% of placebo-treated patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.

Absorption
Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be ≥ 90% and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.

Distribution
In preclinical studies, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.

Biotransformation
Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of pregabalin S-enantiomer to the R-enantiomer.

Elimination
Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance (see section 5.2 Renal impairment).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

Linearity/non-linearity
Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (< 20%). Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of pregabalin.

Renal impairment
Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis (following a 4 hour haemodialysis treatment plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

Hepatic impairment
No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. Since pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter pregabalin plasma concentrations.

Paediatric population
Pregabalin pharmacokinetics were evaluated in paediatric patients with epilepsy (age groups: 1 to 23 months, 2 to 6 years, 7 to 11 years and 12 to 16 years) at dose levels of 2.5, 5, 10 and 15 mg/kg/day in a pharmacokinetic and tolerability study.

After oral administration of pregabalin in paediatric patients in the fasted state, in general, time to reach peak plasma concentration was similar across the entire age group and occurred 0.5 hours to 2 hours postdose.

Pregabalin C_{max} and AUC parameters increased in a linear manner with increasing dose within each age group. The AUC was lower by 30% in paediatric patients below a weight of 30 kg due to an increased body weight adjusted clearance of 43% for these patients in comparison to patients weighing ≥30 kg.

Pregabalin terminal half-life averaged about 3 to 4 hours in paediatric patients up to 6 years of age, and 4 to 6 hours in those 7 years of age and older.

Population pharmacokinetic analysis showed that creatinine clearance was a significant covariate of pregabalin oral clearance, body weight was a significant covariate of pregabalin apparent oral volume of distribution, and these relationships were similar in paediatric and adult patients.

Pregabalin pharmacokinetics in patients younger than 3 months old have not been studied (see sections 4.2, 4.8 and 5.1).

Elderly
Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age related compromised renal function (see section 4.2 Table 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Breast-feeding mothers
The pharmacokinetics of 150 mg pregabalin given every 12 hours (300 mg daily dose) was evaluated in 10 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. Lactation had little to no influence on pregabalin pharmacokinetics. Pregabalin was excreted into breast milk with average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated infant dose from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 ml/kg/day) of women receiving 300 mg/day or the maximum dose of 600 mg/day would be 0.31 or 0.62 mg/kg/day, respectively. These estimated doses are approximately 7% of the total daily maternal dose on a mg/kg basis.

5.3 Preclinical safety data

In conventional safety pharmacology studies in animals, pregabalin was well-tolerated at clinically relevant doses. In repeated dose toxicity studies in rats and monkeys CNS effects were observed, including hypoactivity, hyperactivity and ataxia. An increased incidence of retinal atrophy commonly observed in aged albino rats was seen after long-term exposure to pregabalin at exposures ≥ 5 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose.

Pregabalin was not teratogenic in mice, rats or rabbits. Foetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures sufficiently above human exposure. In prenatal/postnatal toxicity studies, pregabalin induced offspring developmental toxicity in rats at exposures > 2 times the maximum recommended human exposure.

Adverse effects on fertility in male and female rats were only observed at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure. Adverse effects on male reproductive organs and sperm parameters were reversible and occurred only at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure or were associated with spontaneous degenerative processes in male reproductive organs in the rat. Therefore the effects were considered of little or no clinical relevance.

Pregabalin is not genotoxic based on results of a battery of *in vitro* and *in vivo* tests.

Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice. No tumours were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day. In mice, no increased incidence of tumours was found at exposures similar to the mean human exposure, but an increased incidence of haemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumour formation in mice involves platelet changes and associated endothelial cell proliferation. These platelet changes were not present in rats or in humans based on short-term and limited long-term clinical data. There is no evidence to suggest an associated risk to humans.

In juvenile rats the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult rats. However, juvenile rats are more sensitive. At therapeutic exposures, there was evidence of CNS clinical signs of hyperactivity and bruxism and some changes in growth (transient body weight gain suppression). Effects on the oestrus cycle were observed at 5-fold the human therapeutic exposure. Reduced acoustic startle response was observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure at > 2 times the human therapeutic exposure. Nine weeks after exposure, this effect was no longer observable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lyrica 25 mg, 50 mg, 150 mg hard capsules

Capsules content:
Lactose monohydrate
Maize starch
Talc

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Capsules shell:
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Sodium laurilsulphate
Silica, colloidal anhydrous
Purified water

Printing ink:
Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Potassium hydroxide

Lyrica 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg hard capsules

Capsules content:
Lactose monohydrate
Maize starch
Talc

Capsules shell:
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Sodium laurilsulphate
Silica, colloidal anhydrous
Purified water
Red iron oxide (E172)

Printing ink:
Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Lyrica 25 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 21, 56, 84, 100, or 112 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
HDPE bottle containing 200 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Lyrica 50 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 21, 56, 84, or 100 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 75 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 56, 70 100, or 112 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
HDPE bottle containing 200 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 100 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 21, 84, or 100 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 150 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 56, 100, or 112 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
HDPE bottle containing 200 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 200 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 21, 84, or 100 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 225 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 56, or 100 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

Lyrica 300 mg hard capsules
PVC/Aluminium blisters containing 14, 56, 100, or 112 hard capsules.
100 x 1 hard capsules in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.
HDPE bottle containing 200 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Lyrica 25 mg hard capsules
EU/1/04/279/001-005
EU/1/04/279/026
EU/1/04/279/036

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

EU/1/04/279/046

Lyrica 50 mg hard capsules
EU/1/04/279/006-010
EU/1/04/279/037

Lyrica 75 mg hard capsules
EU/1/04/279/011-013
EU/1/04/279/027
EU/1/04/279/030
EU/1/04/279/038
EU/1/04/279/045

Lyrica 100 mg hard capsules
EU/1/04/279/014-016
EU/1/04/279/39

Lyrica 150 mg hard capsules
EU/1/04/279/017-019
EU/1/04/279/028
EU/1/04/279/031
EU/1/04/279/040

Lyrica 200 mg hard capsules
EU/1/04/279/020 – 022
EU/1/04/279/041

Lyrica 225 mg hard capsules
EU/1/04/279/033 – 035
EU/1/04/279/042

Lyrica 300 mg hard capsules
EU/1/04/279/023 – 025
EU/1/04/279/029
EU/1/04/279/032
EU/1/04/279/043

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 06 July 2004
Date of last renewal: 06 July 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

«Лирика», 25 мг, твердые капсулы
«Лирика», 50 мг, твердые капсулы
«Лирика», 75 мг, твердые капсулы
«Лирика», 100 мг, твердые капсулы
«Лирика», 150 мг, твердые капсулы
«Лирика», 200 мг, твердые капсулы
«Лирика», 225 мг, твердые капсулы
«Лирика», 300 мг, твердые капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

«Лирика», 25 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 25 мг прегабалина.

«Лирика», 50 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 50 мг прегабалина.

«Лирика», 75 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 75 мг прегабалина.

«Лирика», 100 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 100 мг прегабалина.

«Лирика», 150 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 150 мг прегабалина.

«Лирика», 200 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 200 мг прегабалина.

«Лирика», 225 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 225 мг прегабалина.

«Лирика», 300 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 300 мг прегабалина.

Вспомогательные вещества с известным эффектом

«Лирика», 25 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 35 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 50 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 70 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 75 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 8,25 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 100 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 11 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 150 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 16,50 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 200 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 22 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 225 мг, твердые капсулы
Каждая твердая капсула содержит 24,75 мг лактозы моногидрата.

«Лирика», 300 мг, твердые капсулы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Каждая твердая капсула содержит 33 мг лактозы моногидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Твердые капсулы

«Лирика», 25 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы белого цвета; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 25.

«Лирика», 50 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы белого цвета; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 50. На корпус капсулы также нанесена черная полоса.

«Лирика», 75 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы кирпичного и белого цвета, соответственно; черными чернилами на крышечке указано «Pfizer», на корпусе — PGN 75.

«Лирика», 100 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы кирпичного цвета; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 100.

«Лирика», 150 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы белого цвета; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 150.

«Лирика», 200 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы светло-кирпичного цвета; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 200.

«Лирика», 225 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы светло-кирпичного и белого цвета, соответственно; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 225.

«Лирика», 300 мг, твердые капсулы
Крышечка и корпус капсулы кирпичного и белого цвета, соответственно; черными чернилами на крышечке указано Pfizer, на корпусе — PGN 300.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показания к применению

Нейропатические боли
«Лирика» показана для лечения нейропатических болей периферического и центрального генеза у взрослых.

Эпилепсия
«Лирика» показана в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Генерализованное тревожное расстройство
«Лирика» показана для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
Препарат принимают в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нейропатические боли
Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг в 2 или 3 приема. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Эпилепсия
Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг в 2 или 3 приема. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Еще через неделю — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство
Препарат принимают в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема. Следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Лечение прегабалином начинают с суточной дозы 150 мг. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Еще через неделю дозу можно увеличить до 450 мг/сут. Еще через неделю — до максимальной дозы 600 мг/сут.

Прекращение лечения прегабалином
В соответствии с текущей клинической практикой, если лечение необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели вне зависимости от показания (см. разделы 4.4 и 4.8).

Почечная недостаточность
Прегабалин выводится из системного кровотока в основном почками в неизмененном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2), у пациентов с нарушенной функцией почек рекомендуется снижать дозу прегабалина с учетом индивидуального клиренса креатинина (CL_{cr}), как показано в таблице 1 с использованием следующей формулы:

$$CLcr\left(\frac{\text{мл}}{\text{мин}}\right) = \left[\frac{1{,}23 \times [140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{вес (кг)}}{\text{сывороточный креатинин}\left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right)}\right] (\times\ 0{,}85 \text{ для пациентов женского пола})$$

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (50 % препарата за 4 часа). У пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе после каждого 4-часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. таблицу 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (CL_{cr}) (мл/мин)	**Общая суточная доза прегабалина***		**Режим дозирования**
	Начальная доза (мг/сут)	Максимумальная доза (мг/сут)	
≥ 60	150	600	2 р/сут или 3 р/сут
≥ 30 – < 60	75	300	2 р/сут или 3 р/сут
≥ 15 – < 30	25–50	150	1 р/сут или 2 р/сут
< 15	25	75	1 р/сут
Дополнительная доза препарата после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократно+

3 р/сут = три раза в сутки (в три приема)
2 р/сут = два раза в сутки (в два приема)
* Общую суточную дозу (мг/сут) необходимо разделить на число приемов, чтобы рассчитать значение мг/доза.
+ Дополнительная доза — однократная дополнительная доза

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

Пациенты детского возраста
Нет данных по безопасности и эффективности препарата «Лирика» у детей младше 12 лет и подростков (12–17 лет). Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако они не дают оснований для рекомендаций относительно режима дозирования.

Лица пожилого возраста
Пациентам пожилого возраста может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек.

Способ применения
«Лирику» можно принимать независимо от приема пищи.
«Лирика» предназначена только для приема внутрь

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом
В соответствии с текущей клинической практикой у части больных сахарным диабетом в случае повышения массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности
В ходе пострегистрационного применения сообщалось о реакциях гиперчувствительности, в том числе отеке Квинке. Прегабалин необходимо отменить в случае развития симптомов ангионевротического отека (таких как, отек лица, периоральный отек или отечность тканей верхних дыхательных путей).

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и нарушения когнитивных функций

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых людей. В ходе пострегистрационного применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Влияние прегабалина на зрение
В клинических исследованиях у пациентов, постоянно получавших прегабалин, такой побочный эффект, как затуманивание зрения отмечался чаще, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев указанный побочный эффект прекращался по мере продолжения лечения. В клинических исследованиях, во время которых проводили офтальмологическое обследование пациентов, снижение остроты зрения и изменения полей зрения чаще наблюдалось у пациентов, получающих прегабалин, чем у получающих плацебо; частота изменений глазного дна была выше у пациентов, получающих плацебо.

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о таких нежелательных реакциях, как потеря зрения, нечеткость зрения или других нарушений остроты зрения; многие из них имели временный характер.
Отмена препарата может привести к исчезновению указанных симптомов.

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

Отмена сопутствующей терапии противосудорожными препаратами
Сведения о возможности отмены других противосудорожных средств после подавления судорог прегабалином в качестве дополнительного средства недостаточны для того, чтобы можно было говорить о целесообразности монотерапии этим препаратом.

Симптомы отмены
После прекращения краткосрочного и длительного лечения прегабалином у ряда пациентов наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих нежелательных явлениях: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, беспокойство, депрессия, болевой синдром, судороги, потливость и головокружение, которые дают основание предполагать формирование физической зависимости. Следует информировать пациентов о возможности развития таких явлений в начале лечения.

Судороги, включая эпилептический статус и большие судорожные припадки, могут возникать как во время применения прегабалина, так и вскоре после его отмены.

Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, то имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы прегабалина.

Застойная сердечная недостаточность
В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о развитии хронической сердечной недостаточности на фоне терапии прегабалином у некоторых пациентов. Эти реакции преимущественно наблюдались у пациентов пожилого возраста, страдавших нарушениями функции сердца и получавших препарат по поводу нейропатии. Прегабалин у данной категории пациентов следует применять с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение подобных проявлений.

Терапия нейропатических болей центрального генеза, связанных с повреждением спинного мозга
При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, частота нежелательных явлений в целом, а также нежелательных явлений со стороны ЦНС, особенно сонливости, повышается. Это может быть следствием суммирования эффектов прегабалина и других параллельно принимаемых средств (например, антиспастических), показанных при данном состоянии. Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении прегабалина по данному показанию.

Дыхательная недостаточность
Сообщалось о развитии тяжелой дыхательной недостаточности на фоне применения прегабалина. Пациенты с нарушением функции внешнего дыхания, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, параллельно получающие лечение препаратами, угнетающими ЦНС, а также пожилые пациенты подвержены более высокому риску возникновения этой серьезной нежелательной реакции. У таких пациентов может требоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Суицидальные мысли и поведение

Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получающих противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях противоэпилептических препаратов, также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выявил небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого явления неизвестен; имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска при применении прегабалина.

Поэтому пациентов следует тщательно наблюдать на предмет появления суицидальных мыслей или поведения; следует продумать надлежащее лечение. Пациентам (и лицам, ухаживающим за пациентами) следует обратиться за медицинской помощью при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения.

Снижение функции желудочно-кишечного тракта
В ходе пострегистрационного применения сообщалось о явлениях, указывающих на снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (таких как кишечная непроходимость, паралитическая кишечная непроходимость, запор), при приеме прегабалина совместно с препаратами, которые могут вызывать запор, такими как опиоидные анальгетики. При назначении прегабалина в комбинации с опиоидными препаратами следует продумать меры по предотвращению запора (особенно у женщин и лиц пожилого возраста).

Одновременное применение с опиоидами
Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина одновременно с опиоидами в связи с риском развития угнетения ЦНС (см. раздел 4.5). В исследовании «случай — контроль» с участием лиц, принимающих опиоиды, у пациентов, которые получали терапию прегабалином одновременно с опиоидом, наблюдался повышенный риск смертности, связанной с опиоидами, по сравнению с теми, кто принимал только опиоиды (скорректированное отношение шансов [СОШ], 1,68 [95 % ДИ 1,19–2,36]). Повышенный риск наблюдался при применении прегабалина в низких дозах (< 300 мг, сОШ 1,52 [95 % ДИ 1,04–2,22]); а также наблюдался тренд к более высокому риску при высоких дозах прегабалина (> 300 мг, сОШ 2,51 [95 % ДИ 1,24–5,06]).

Неправильное применение, злоупотребление или зависимость
Сообщалось о случаях неправильного применения и злоупотребления препаратом, а также развитии зависимости. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с имеющимися в анамнезе случаями злоупотребления лекарственными средствами, а также наблюдать пациентов в связи с возможностью неправильного применения или злоупотребления прегабалином, а также развития зависимости (так, сообщалось о случаях развития устойчивости к терапии, необоснованного повышения дозы препарата, аддиктивном поведении пациентов).

Энцефалопатия
Отмечались случаи энцефалопатии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут приводить к развитию энцефалопатии.

Непереносимость лактозы
«Лирика» содержит лактозы моногидрат. Не рекомендуется назначать данный лекарственный препарат пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Содержание натрия
«Лирика» содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну твердую капсулу. Пациентов, соблюдающих диету с низким содержанием натрия, следует информировать о том, что этот препарат практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Прегабалин выводится с мочой в основном в неизмененном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2 % дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, поэтому ожидается, что он не будет вступать в фармакокинетические взаимодействия.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ
Соответственно, в исследованиях *in vivo* не сообщалось о случаях клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. По результатам популяционного фармакокинетического анализа установлено, что пероральные гипогликемические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

прегабалина.

Пероральные контрацептивные препараты, норэтистерон и/или этинилэстрадиол
При совместном применении прегабалина и пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, равновесная фармакокинетика обоих препаратов не менялась.

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему
Прегабалин может усиливать эффекты этанола и лоразепама.

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о случаях нарушения дыхания и развития комы и наступления смерти при одновременном применении прегабалина с опиоидами и/или другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС). Прегабалин, по-видимому, усиливает нарушения когнитивной функции и общей моторики, вызываемые оксикодоном.

Взаимодействие препаратов при применении у пожилых пациентов
Специальные исследования фармакодинамического взаимодействия с другими лекарственными средствами у пожилых пациентов не проводились. Исследования фармакодинамического взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6 Влияние на репродуктивную функцию, применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение у женщин детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин
Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции.

Беременность
Данных о применении прегабалина у беременных женщин нет.

Результаты исследований на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата (см. раздел 5.3). Риск для человека неизвестен.

«Лирику» можно применять при беременности в случае крайней необходимости (если польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода).

Грудное вскармливание
Прегабалин выводится с грудным молоком (см. раздел 5.2). Безопасность применения прегабалина у новорожденных и детей грудного возраста неизвестна. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии прегабалином следует принимать исходя из необходимости грудного вскармливания для новорожденного и терапии для матери.

Фертильность
Клинических данных о влиянии прегабалина на фертильность женщин нет.

В клиническом исследовании по оценке влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые мужчины получали прегабалин в дозе 600 мг/сут. После 3 месяцев лечения не наблюдалось влияния на подвижность сперматозоидов.

В исследовании фертильности у самок крыс препарат оказывал неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию. В исследовании фертильности у самцов крыс препарат оказывал неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и развитие потомства. Неизвестно, коррелируют ли эти результаты с клинической практикой (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

«Лирика» оказывает слабое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, влиять на способность управлять автомобилем и механизмами. Пациентам рекомендуется не управлять автомобилем, не пользоваться сложной техникой и не выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли данный препарат на выполнение ими таких задач.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.8 Нежелательные реакции

Программа клинической разработки включала более 8900 пациентов, получавших прегабалин, из которых более 5600 участвовали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные реакции как правило были слабо или умеренно выраженными. Во всех контролируемых исследованиях частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составила 12 % среди пациентов, получавших прегабалин, и 5 % среди пациентов, получавших плацебо. Основными нежелательными реакциями, требовавшими прекращения лечения прегабалином, были головокружение и сонливость.

В таблице 2 ниже перечислены все нежелательные реакции, частота которых превышала таковую в группе плацебо и которые наблюдались более чем у 1 человека; они распределены по системно-органным классам и частоте (очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10,000) и неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения тяжести.

Перечисленные нежелательные реакции могут также быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующей терапией.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, частота нежелательных явлений в целом, а также нежелательных явлений со стороны ЦНС, особенно сонливости, повышается (см. раздел 4.4).

Дополнительная информация о нежелательных реакциях, полученная в результате пострегистрационного применения, выделена курсивом в списке ниже.

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции при применении прегабалина

Класс системы органов	**Нежелательные лекарственные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто	Назофарингит
Нарушения функций кровеносной и лимфатической систем	
Нечасто	Нейтропения
Нарушения функций иммунной системы	
Нечасто	*Гиперчувствительность*
Редко	*Ангионевротический отек, аллергические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Повышение аппетита
Нечасто	Анорексия, гипогликемия
Нарушения психики	
Часто	Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо
Нечасто	Галлюцинации, панические атаки, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, подавленное настроение, приподнятое настроение, *агрессивность*, колебания настроения, деперсонализация, затруднения с подбором слов, необычные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия
Редко	Расторможенность
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение, сонливость, головная боль
Часто	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, летаргия
Нечасто	Обморочные состояния, миоклония, *потеря сознания*, психомоторное возбуждение, дискинезия, ортостатическое головокружение,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Класс системы органов	**Нежелательные лекарственные реакции**
	интенционный тремор, нистагм, когнитивные нарушения, *снижение интеллектуальной деятельности*, нарушение речи, понижение рефлексов, гиперестезия, ощущение жжения на коже и слизистых оболочках, авгезия, чувство общего недомогания
Редко	*Судороги,* паросмия, гипокинезия, дисграфия
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нечеткость зрения, диплопия
Нечасто	Утрата периферического зрения, нарушение зрения, отечность в области глаза, дефект поля зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение слизистой оболочки глаз
Редко	*Потеря зрения, кератит,* осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	
Часто	Дезориентация
Нечасто	Гиперакузия
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Тахикардия, AV-блокада I степени, синусовая брадикардия, *застойная сердечная недостаточность*
Редко	*Удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия
Сосудистые нарушения	
Нечасто	Гипотензия, гипертензия, «приливы», гиперемия кожи, холодные конечности
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой носа
Редко	*Отек легких*, чувство стеснения в горле
Неизвестно:	Дыхательная недостаточность
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Рвота, *тошнота*, запор, *диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту
Нечасто	Гастроэзофагеальный рефлюкс, гиперсекреция слюнных желез, снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта
Редко	Асцит, панкреатит, дисфагия, *отек языка*, дисфагия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Повышение уровня ферментов печени*
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, гипердроз, *кожный зуд*
Редко	*Синдром Стивенса — Джонсона*, холодный пот
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	
Часто	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника
Нечасто	Отек в области сустава, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, скованность мышц
Редко	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Класс системы органов	**Нежелательные лекарственные реакции**
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, *задержка мочи*
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	
Часто	Эректильная дисфункция
Нечасто	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея, боль в молочных железах
Редко	Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, *гинекомастия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Часто	Периферический отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, *отек лица*, чувство стеснения в груди, жажда, озноб, общая слабость, недомогание
Со стороны лабораторных показателей	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Повышение содержания креатинфосфокиназы в крови, повышение концентрации глюкозы в крови, снижение количества тромбоцитов,снижение содержания креатинина в крови снижение содержания калия в крови, снижение массы тела
Редко	Снижение числа лейкоцитов в крови

* Повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и длительного лечения прегабалином у ряда пациентов наблюдались симптомы отмены. Сообщалось о следующих реакциях: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, беспокойство, депрессия, болевой синдром, потливость и головокружение, которые дают основание предполагать формирование физической зависимости. Следует информировать пациентов о возможности развития таких явлений в начале лечения.

Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, то имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота возникновения и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы прегабалина.

Пациенты детского возраста

Профиль безопасности прегабалина в пяти исследованиях у пациентов детского возраста с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет, n = 295; 14-дневное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, n = 175; исследование фармакокинетики и переносимости, n = 65; и два открытых исследования безопасности продолжительностью 1 год, n = 54 и n = 431), был сопоставим с таковым у взрослых пациентов с эпилепсией. Основными нежелательными реакциями, наблюдаемыми в 12-недельном исследовании прегабалина, были сонливость, озноб, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение массы тела и ринофарингит. Основными нежелательными реакциями, наблюдаемыми в 14-дневном исследовании прегабалина, были сонливость, инфекции верхних дыхательных путей и озноб (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Специалистов здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через государственную систему репортирования, указанную в приложении V.

4.9 Передозировка

В ходе пострегистрационного применения основными нежелательными реакциями, наблюдаемыми при передозировке прегабалина, были сонливость, состояние спутанности сознания, тревожное возбуждение и беспокойство. Также сообщалось о судорогах.

Было зафиксировано несколько редких случаев комы.

Ведение пациентов с передозировкой прегабалина должно включать общие поддерживающие меры и при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

необходимости гемодиализ (см. раздел 4.2, таблица 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты, прочие противоэпилептические препараты. Код АТХ: N03AX16

Действующее вещество — прегабалин, представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты [(S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота].

Механизм действия
Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей (α_2-δ белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатические боли

В ходе исследований выявлено, что препарат эффективен для лечения при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и повреждениях спинного мозга. Эффективность препарата при других видах нейропатической боли не изучали.

Прегабалин изучали в 10 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 13 недель с режимом дозирования 2 р/сут и в исследованиях продолжительностью до 8 недель с режимом дозирования 3 р/сут. В общем профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р/сут и 3 р/сут были сходными.

В ходе клинических исследований продолжительностью до 12 недель, в которых препарат применяли для лечения нейропатических болей периферического и центрального генеза, уменьшение выраженности боли, отмечаемое после 1-й недели, сохранялось в течение всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях по изучению периферических нейропатических болей у 35 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 18 % пациентов из группы плацебо наблюдалось улучшение на 50 % по шкале оценки боли. Среди пациентов, которые не жаловались на сонливость, такое улучшение отмечали у 33 % участников, получавших лечение прегабалином, и у 18 % участников из группы плацебо. Среди пациентов, которые испытывали сонливость, доля лиц, ответивших на лечение, составила 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В контролируемых клинических исследованиях по изучению нейропатической боли центрального генеза у 22 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 7 % пациентов из группы плацебо наблюдали улучшение на 50 % по шкале оценки боли.

Эпилепсия
Дополнительное лечение
Прегабалин изучали в трех контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель с режимом дозирования 2 р/сут и 3 р/сут. В общем профили безопасности и эффективности для режимов дозирования 2 р/сут и 3 р/сут были сходными.

Снижение частоты судорожных приступов отмечали на 1-й неделе лечения.

Пациенты детского возраста
Эффективность и безопасность прегабалина в качестве дополнительной терапии при лечении эпилепсии у детей младше 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные реакции, наблюдаемые в исследовании фармакокинетики и переносимости с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет (n = 65) с парциальными приступами, были аналогичны зафиксированным у взрослых. Нежелательные реакции в виде озноба и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались у детей чаще, чем в исследованиях взрослых пациентов с эпилепсией (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2) согласно результатам 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет (строго

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

младше), проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве дополнительной терапии при лечении парциальных судорог; а также двух открытых исследований безопасности продолжительностью 1 год каждое с участием 54 пациентов и 431 пациента с эпилепсией в возрасте от 3 месяцев до 16 лет.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 4 до 16 лет участников рандомизировали для приема прегабалина в дозе 2,5 мг/кг/сут (максимум 150 мг/сут), 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо. Доля участников, у которых число парциальных приступов снизилось не менее чем на 50 % по сравнению с исходным, составила 40,6 % в группе, получавшей прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут (p = 0,0068 по сравнению с плацебо), 29,1 % в группе дозового уровня 2,5 мг/кг/сут (p = 0,2600 по сравнению с плацебо) и 22,6 % в группе плацебо.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет (строго младше) участников рандомизировали для приема прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут, 14 мг/кг/сут или плацебо. Медиана суточной частоты приступов в начале исследования и на последнем визите составила 4,7 и 3,8 среди участников, принимавших прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут; 5,4 и 1,4 среди участников группы дозового уровня 14 мг/кг/сут; и 2,9 и 2,3 для группы плацебо соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут значительно снижал логарифмически трансформированный эквивалент частоты парциальных приступов по сравнению с плацебо (p = 0,0223), тогда как прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут не давал улучшения по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 219 пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) приступами в возрасте от 5 до 65 лет (66 из них в возрасте от 5 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 5 мг/кг/сут (не более 300 мг/сут), 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) или плацебо в качестве дополнительной терапии. Доля участников, у которых частота ПГТК приступов снизилась не менее чем на 50 %, составляла 41,3 %, 38,9% и 41,7 % в группах прегабалина 5 мг/кг/сут, прегабалина 10 мг/кг/сут и плацебо соответственно.

Монотерапия (для пациентов с только что диагностированным заболеванием)
Прегабалин изучали в одном контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с режимом дозирования 2 р/сут. На основании оценки показателя эффективности, за который принимали отсутствие судорожных приступов в течение 6 месяцев после начала лечения, прегабалин не обладал не меньшей эффективностью по сравнению с ламотриджином. Прегабалин и ламотриджин были одинаково безопасными и хорошо переносились.

Генерализованное тревожное расстройство
Прегабалин изучали в 6 контролируемых исследованиях продолжительностью 4–6 недель, в одном исследовании продолжительностью 8 недель с участием пациентов пожилого возраста и одном долгосрочном исследовании по изучению профилактики рецидивов с 6-месячной двойной слепой фазой.

Облегчение симптомов генерализованного тревожного расстройства согласно шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A), наблюдали на 1-й неделе.

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4–8 недель) у 52 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и 38 % пациентов из группы плацебо на момент запланированной оценки наблюдалось улучшение относительно исходного уровня не менее чем на 50 % согласно общему баллу HAM-A.

В клинических исследованиях у пациентов, постоянно получавших прегабалин, такой побочный эффект, как затуманивание зрения отмечался чаще, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев указанный побочный эффект прекращался по мере продолжения лечения. В ходе контролируемых клинических исследований офтальмологическое обследование (в том числе проверку остроты зрения, формальную проверку полей зрения и исследование глазного дна при расширенном зрачке) проводили у более чем 3600 пациентов. Острота зрения снизилась у 6,5 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 4,8 % пациентов из группы плацебо. Изменение полей зрения выявлено у 12,4 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и 11,7 % пациентов из группы плацебо. Изменения глазного дна определялись у 1,7 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и 2,1 % пациентов в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Показатели фармакокинетики прегабалина в равновесном состоянии у здоровых добровольцев, у пациентов с эпилепсией, получавших противоэпилептическую терапию, и у пациентов, получавших его по поводу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

хронического болевого синдрома, были сопоставимы.

Всасывание
Прегабалин быстро всасывается натощак, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1 ч как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет ≥ 90 % и не зависит от дозы. При повторном применении равновесное состояние достигается спустя 24–48 ч. При применении препарата после приема пищи скорость всасывания снижается, вместе с ней C_{max} снижается на 25–30 %, а T_{max} увеличивается приблизительно до 2,5 ч. Однако прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на общее всасывание прегабалина.

Распределение
В доклинических исследованиях установлено, что прегабалин легко проникает через гематоэнцефалический барьер у животных, а также через плаценту у крыс и выделяется с молоком в период кормления. У человека кажущийся объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет приблизительно 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация
Прегабалин практически не подвергается метаболизму у человека. После приема меченого прегабалина приблизительно 98 % радиоактивной метки определялось в моче в неизмененном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0,9 % дозы. В доклинических исследованиях признаки рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер отсутствовали.

Выведение

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном почками в неизмененном виде. Среднее время полувыведения (T_2) прегабалина составляет 6,3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. раздел 5.2 «Нарушение функции почек»).

У пациентов с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2, таблица 1).

Линейность/нелинейность
Фармакокинетика прегабалина в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер, межсубъектная вариабельность низкая (< 20 %). Фармакокинетику прегабалина при повторном применении можно спрогнозировать на основании данных приема однократной дозы. Таким образом, нет необходимости в регулярном мониторировании концентрации прегабалина в плазме крови.

Пол
Согласно данным клинических исследований, пол пациента не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Почечная недостаточность
Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается приблизительно на 50 %). Учитывая, что прегабалин в основном выводится почками, у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется снизить его дозу, а после гемодиализа назначить дополнительную дозу препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

Нарушение функции печени
Фармакокинетика прегабалина у пациентов с нарушением функции печени специально не изучалась. Прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном в неизмененном виде с мочой, поэтому нарушение функции печени не должно существенно изменять концентрации прегабалина в плазме крови.

Пациенты детского возраста
Фармакокинетику прегабалина изучали у детей с эпилепсией в возрастных группах от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при уровнях доз 2,5 мг/кг/сут, 5 мг/кг/сут, 10 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут в исследовании фармакокинетики и переносимости.

После приема прегабалина внутрь натощак время достижения максимальной концентрации в плазме крови было одинаковым для всех возрастных групп и составило от 0,5 ч до 2 ч после приема.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Значения C_{max} и AUC для прегабалина линейно увеличивались с увеличением дозы в каждой возрастной группе. Значение AUC у пациентов детского возраста с массой тела до 30 кг было меньше на 30 % по причине увеличенного на 43 % скорректированного по массе тела клиренса у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

У пациентов детского возраста в возрасте до 6 лет конечный период полувыведения прегабалина в среднем составлял от 3 до 4 ч, а у детей в возрасте 7 лет и старше — от 4 до 6 ч.

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал, что при приеме внутрь клиренс креатинина был значимой ковариатой клиренса прегабалина, масса тела была значимой ковариатой кажущегося объема распределения прегабалина, и эта взаимосвязь наблюдалась как в популяции пациентов детского возраста, так в популяции взрослых пациентов.

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

Лица пожилого возраста
Клиренс прегабалина с возрастом имеет тенденцию к снижению. Наблюдаемое снижение клиренса при приеме прегабалина внутрь отражает возрастное снижение клиренса креатинина. Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек может требоваться снижение дозы препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

Женщины в период грудного вскармливания
Фармакокинетику прегабалина в дозе 150 мг (при суточной дозе 300 мг) оценивали у кормящих женщин каждые 12 ч спустя не менее 12 недель после родов. Лактация не оказывала влияния на фармакокинетику прегабалина или оказывала незначительное влияние. Прегабалин выделялся в грудное молоко со средним значением равновесной концентрации приблизительно 76 % от значения равновесной концентрации в плазме крови матери. Теоретическая средняя суточная доза прегабалина, поступающая ребенку с грудным молоком (при предполагаемом среднем потреблении молока 150 мл/кг/сут) от матерей, принимающих препарат в дозе 300 мг/сут или максимальной дозе 600 мг/сут, составляет от 0,31 до 0,62 мг/кг/сут соответственно. Эти расчетные дозы составляют приблизительно 7 % от общей суточной дозы для матери из расчета в мг/кг массы тела.

5.3 Данные доклинических исследований безопасности

В традиционных фармакологических исследованиях безопасности на животных прегабалин хорошо переносился в клинически значимых дозах. В исследованиях токсичности при многократном применении у крыс и обезьян наблюдались реакции со стороны ЦНС, в том числе гипоактивность, гиперактивность и атаксия. Повышенная частота случаев атрофии сетчатки, как правило у старых крыс-альбиносов, наблюдалась после длительного применения прегабалина при экспозиции, более чем 5-кратно превышающей среднее значение аналогичного показателя у человека при максимальной рекомендованной терапевтической дозе.

Прегабалин не обладал тератогенным действием ни у мышей, ни у крыс, ни у кроликов. Токсичность для плода у крыс и кроликов проявляется только при значениях экспозиции, значительно превышающей эквивалентные значения у человека. В исследованиях пренатальной/постнатальной токсичности прегабалин неблагоприятным образом влиял на развитие потомства у крыс при значениях экспозиции, в два и более раза превышающих максимальный рекомендованный терапевтический эквивалент.

Неблагоприятное влияние на фертильность у самцов и самок крыс наблюдалось только при величине экспозиции, значительно превышающей терапевтический эквивалент. Неблагоприятное влияние на органы мужской репродуктивной системы и показатели спермы у крыс были обратимыми и наблюдались только при величине экспозиции, значительно превышающей терапевтический эквивалент, или были связаны со спонтанными дегенеративными процессами. Поэтому описанное влияние считалось незначительным или не имеющим клинического значения.

Согласно результатам ряда испытаний *in vitro* и *in vivo* прегабалин не обладает генотоксичностью.

Двухлетние исследования канцерогенности прегабалина выполняли на крысах и мышах. У крыс не наблюдалось опухолей при величине экспозиции, в 24 раза превышающей среднее эквивалентное значение у человека при максимальной рекомендованной дозе 600 мг/сут. У мышей не наблюдалось увеличение частоты появления опухолей при экспозиции, эквивалентной средней экспозиции у человека, однако при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2023 № 273
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0083)

более высоких значениях увеличивалась частота возникновения гемангиосаркомы. Не обусловленный генотоксическим действием механизм индуцированного прегабалином образования опухоли у мышей включает изменения в тромбоцитах и связанную с ними пролиферацию эндотелиальных клеток. Подобные изменения не наблюдались в тромбоцитах крыс или человека по данным краткосрочных и ограниченных долгосрочных клинических исследований. Свидетельства, указывающие на аналогичный риск для человека, отсутствуют.

У молодых крыс проявления токсичности качественно не отличаются от наблюдаемых у взрослых особей. Однако молодые особи более чувствительны. При экспозиции, эквивалентной терапевтической, наблюдались признаки гиперактивности и бруксизма со стороны ЦНС, а также изменения в росте организма (временное подавление набора массы тела). Влияние на эстральный цикл наблюдалось при превышении 5-кратного терапевтического эквивалента. У молодых крыс наблюдалось снижение реакции акустического испуга спустя 1–2 недели после экспозиции, более чем двукратно превышающей терапевтический эквивалент. Спустя девять недель после воздействия данный эффект исчезал.