

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» января 2021г.
№N035940

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
ГАБАЛИР®

Международное непатентованное название
Прегабалин

Лекарственная форма, дозировка
Капсулы 75 мг и 150 мг

Фармакотерапевтическая группа
Нервная система. Противосудорожные препараты.
Противосудорожные препараты другие. Прегабалин.
Код АТХ N03AX16

Показания к применению

- лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых
- эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами с вторичной генерализацией или без нее (в качестве вспомогательного средства)
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Поскольку у человека прегабалин преимущественно выводится в неизменном виде с мочой, подвергается незначительному метаболизму (< 2 % дозы выводится с мочой в виде метаболитов), не ингибирует

in vitro метаболизм других препаратов и не связывается с белками плазмы крови, его фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами маловероятно.

Исследования in vivo и популяционный фармакокинетический анализ

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Установлено, что пероральные противодиабетические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина с пероральными контрацептивами, норэтистероном и/или этинилэстрадиолом не влияет на фармакокинетику этих веществ в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему

Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

Имеются сообщения, полученные во время пострегистрационного применения препарата, о дыхательной недостаточности, коме и смерти у пациентов, получающих прегабалин и опиоиды и/или другие депрессанты центральной нервной системы.

Прегабалин, по-видимому, аддитивно усиливает эффект оксикодона, состоящий в нарушении когнитивной и общей моторной функции.

Лекарственные взаимодействия и пациенты пожилого возраста

Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводились. Исследования межлекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Специальные предупреждения

Пациенты с сахарным диабетом

Некоторым пациентам с сахарным диабетом, у которых наблюдается увеличение массы тела при применении прегабалина, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Имеются сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием прегабалина.

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

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые могут повышать риск случайных травм (падений) у пациентов пожилого возраста. В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о потере сознания, спутанности сознания и психическом расстройстве. Поэтому пациентам следует соблюдать

осторожность до тех пор, пока им не станут известны потенциальные эффекты препарата.

Эффекты, связанные со зрением

В контролируемых исследованиях у пациентов, получавших лечение прегабалином, ухудшение четкости зрения наблюдалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев этот побочный эффект исчезал при продолжении применения препарата. В клинических исследованиях, в которых проводилось офтальмологическое обследование, частота случаев снижения остроты зрения и изменения полей зрения была выше у пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; частота изменений со стороны глазного дна была выше у пациентов, получавших плацебо.

В период пострегистрационного применения препарата также были зафиксированы нежелательные явления со стороны органа зрения, в том числе потеря зрения, нечеткое зрение или другие изменения остроты зрения, многие из которых имели кратковременный характер. Отмена препарата может привести к исчезновению или уменьшению выраженности этих симптомов со стороны зрения.

Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях почечной недостаточности, и в некоторых случаях отмена прегабалина приводила к обратимости данной нежелательной реакции.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов

Имеется недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорожными приступами с помощью прегабалина в ситуации добавления этого препарата к противоэпилептической терапии с целью его применения в качестве монотерапии.

Хроническая сердечная недостаточность

У некоторых пациентов, принимавших прегабалин в течение пострегистрационного периода, были зарегистрированы случаи хронической сердечной недостаточности. Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми нарушениями во время применения прегабалина по нейропатическим показаниям. Прегабалин следует применять у таких пациентов с осторожностью. Отмена прегабалина может привести к разрешению реакции.

Лечение центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга

Во время лечения центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, общая частота нежелательных реакций, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и в особенности частота сонливости были повышены. Это может быть обусловлено аддитивным эффектом, вызванным сопутствующими

лекарственными препаратами (например, противоспазматические препараты), необходимыми для лечения этого заболевания. Это следует учитывать при назначении прегабалина для лечения этого заболевания.

Суицидальное мышление и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных препаратов также продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска при применении прегабалина. В связи с этим, пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления или поведения.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В течение пострегистрационного периода были зарегистрированы явления, связанные со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника и запор), когда прегабалин применялся одновременно с лекарственными препаратами, которые могут вызывать запор, такими как опиоидные анальгетики. При одновременном применении прегабалина и опиоидных препаратов можно рассмотреть возможность применения мер для предотвращения запора (в особенности у пациентов женского пола и пациентов пожилого возраста).

Одновременное применение с опиоидами

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина совместно с опиоидами по причине риска угнетения ЦНС. В исследовании типа «случай-контроль», в котором участвовали пациенты, получавшие опиоиды, пациенты, получавшие прегабалин одновременно с опиоидами, имели повышенный риск связанного с опиоидами летального исхода по сравнению с пациентами, получавшими только опиоиды (скорректированное отношение шансов (СОШ) 1,68 [95 % ДИ: 1,19–2,36]). Такое повышение риска наблюдалось при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, СОШ 1,52 [95 % ДИ: 1,04–2,22]), и также наблюдалась тенденция к повышению риска при применении более высоких доз прегабалина (> 300 мг, СОШ 2,51 [95 % ДИ: 1,24–5,06]).

Ненадлежащее применение, потенциальное злоупотребление и зависимость

Сообщалось о случаях ненадлежащего применения препарата, злоупотребления или зависимости от него. Пациентам со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе прегабалин следует назначать с

осторожностью, и таких пациентов следует наблюдать с целью выявления симптомов ненадлежащего применения препарата, злоупотребления или зависимости от него (развитие толерантности, повышение дозы, поведение, направленное на поиск препарата).

Энцефалопатия

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

Информация по вспомогательным веществам

Препарат Габалир® содержит лактозу моногидрат. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, следует учесть данную информацию.

Из-за содержания красителей понсо 4R (E 124), синий патентованный V (E 131), бриллиантовый черный PN (E 151) в составе оболочки капсулы, запрещенных к применению у детей, а также по причине отсутствия опыта применения препаратов прегабалина в педиатрии, препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Габалир®, 150 мг, капсулы содержит краситель бриллиантовый черный, который может вызывать аллергические реакции.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность прегабалина у детей младше 12 лет и подростков (в возрасте 12-17 лет) не установлены.

Во время беременности или лактации

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у мужчин и женщин

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Достаточные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют.

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

Прегабалин не следует применять во время беременности без явной необходимости (за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Кормление грудью

Прегабалин выделяется в грудное молоко. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии прегабалином должно приниматься с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Клинические данные о влиянии прегабалина на репродуктивную функцию женщин отсутствуют.

В клиническом исследовании по оценке влияния прегабалина на

подвижность сперматозоидов здоровые пациенты мужского пола получали прегабалин в дозе 600 мг/сут. После 3 месяцев терапии влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало.

Исследование фертильности на самках крысы показало нежелательные репродуктивные эффекты. Исследования фертильности на самцах крысы продемонстрировали нежелательное влияние на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие. Клиническая значимость данных результатов неизвестна.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Прегабалин может иметь незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Препарат может вызвать головокружение и сонливость, что может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами или работ со сложной техникой или от другой потенциально опасной деятельности до тех пор, пока не станет известно, влияет ли это лекарственное средство на их способность к выполнению такой деятельности.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Препарат применяют внутрь в дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Нейропатическая боль

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Эпилепсия

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а еще через одну неделю – до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема. Необходимость лечения должна пересматриваться регулярно.

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, еще через одну неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Отмена прегабалина

Если лечение необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум одной недели, независимо от показания к применению.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизменном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина, снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек должно осуществляться в индивидуальном порядке по клиренсу креатинина (КлКр), как указано в таблице 1, и определяться по следующей формуле:

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

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови с помощью гемодиализа (50 % препарата через 4 часа). У пациентов, получающих гемодиализ, суточную дозу препарата подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе препарата через каждые 4 часа гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. табл. 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина ¹		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сут.)	Максимальная доза (мг/сут.)	
≥ 60	150	600	2 р./сут. или 3 р./сут. сутки
от ≥ 30 до < 60	75	300	2 р./сут. или 3 р./сут.
от ≥ 15 до < 30	25-50	150	1 р./сут. или 2 р./сут.
< 15	25	75	1 р./сут.
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократно ²

¹ Общая суточная доза (мг/сут.) должна быть разделена в соответствии с режимом дозирования для получения требуемого значения мг/доза

² Дополнительная доза - это однократная дополнительная доза

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность прегабалина у детей младше 12 лет и

подростков (в возрасте 12-17 лет) не установлены.

Пациенты пожилого возраста

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

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: сонливость, спутанность сознания, тревожное возбуждение, беспокойство, в редких случаях кома. Также сообщалось о случаях развития судорог.

Лечение: общее поддерживающее лечение и при необходимости гемодиализ.

Указание на наличие риска симптомов отмены

После прекращения кратковременного и длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Наблюдались следующие явления, свидетельствующие о физической зависимости: бессонница, головная боль, тошнота, тревога, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение.

В ходе применения прегабалина или вскоре после его отмены могут возникать судороги, включая эпилептический статус и развернутые судорожные приступы. Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, то данные свидетельствуют, что частота и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы препарата.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

В клинической программе по исследованию прегабалина принимали участие более 8900 пациентов, принимавших прегабалин, из них более 5600 участвовали в двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные явления обычно были незначительно или умеренно выраженными. Во всех контролируемых исследованиях частота отмены препарата вследствие развития нежелательных реакций составляла 12 % у пациентов, получавших прегабалин, и 5 % у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникновение которых приводило к исключению из группы применения прегабалина, были головокружение и сонливость.

При применении препаратов прегабалина зарегистрированы нежелательные эффекты, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* (*от* $\geq 1/100$ *до* $< 1/10$), *нечасто* (*от* $\geq 1/1000$ *до* $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ *и* $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно определить по имеющимся данным).

Перечисленные нежелательные реакции могут также быть связаны с

основным заболеванием и/или с применением сопутствующих лекарственных препаратов.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, увеличивалась частота нежелательных реакций в целом, нежелательных реакций ЦНС и в особенности сонливости.

Очень часто

- головокружение, сонливость, головная боль

Часто

- назофарингит

- повышение аппетита

- эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо

- атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность

- нечеткость зрения, диплопия

- вертиго

- рвота, тошнота*, запор, диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту

- эректильная дисфункция

- периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость

- повышение массы тела

- мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника

Нечасто

- нейтропения

- гиперчувствительность*

- анорексия, гипогликемия

- галлюцинации, приступ паники, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, агрессия*, перемены в настроении, деперсонализация, затруднения с подбором слов, необычные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия

- обморок, ступор, миоклонус, потеря сознания*, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивное расстройство, психическое расстройство*, расстройство речи, гипорефлексия, гиперестезия, ощущение жжения, агевзия, недомогание*

- потеря периферического зрения, нарушение зрения, опухание глаза, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астиопия, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение глаз

- гиперакузия

- тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, хроническая сердечная недостаточность*

- гипотензия, гипертензия, приливы жара, гиперемия, похолодание конечностей
- одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой носа
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, повышенное слюноотделение, оральная гипестезия
- повышение уровней ферментов печени**
- папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз, зуд*
- опухание суставов, миалгия, мышечные судороги, боль в шее, ригидность мышц
- недержание мочи, дизурия
- сексуальная дисфункция, задержка эякуляции, дисменорея, боль в молочных железах
- генерализованный отек, отек лица*, чувство стеснения в груди, боль, пирексия, жажда, озноб, астения
- повышение уровня креатинфосфокиназы крови, повышение уровня глюкозы крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, гипокалиемия, снижение массы тела

Редко

- ангионевротический отек*, аллергическая реакция*
- расторможенность
- судороги*, паросмия, гипокинезия, дисграфия
- потеря зрения*, кератит*, осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, яркость зрительного восприятия
- удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия
- отек легких*, чувство стеснения в горле
- асцит, панкреатит, припухлость языка*, дисфагия
- желтуха
- синдром Стивенса-Джонсона*, холодный пот
- рабдомиолиз
- почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи*
- аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, гинекомастия*
- снижение количества лейкоцитов

Очень редко

- печеночная недостаточность, гепатит

* Дополнительные реакции, зарегистрированные во время пострегистрационного применения препарата

** Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышенный уровень аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были указаны следующие реакции: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность,

депрессия, боль, гипергидроз и головокружение, свидетельствующие о физической зависимости. Следует сообщить пациенту об этом в начале лечения.

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

Пациенты детского возраста

Профиль безопасности прегабалина, наблюдаемый в исследованиях у пациентов детского возраста, был аналогичен таковому у взрослых пациентов.

Профиль безопасности прегабалина, наблюдавшийся в четырех исследованиях у пациентов детского возраста с парциальными судорожными приступами со вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет, n=295; 14-дневное исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, n=175; исследование по оценке фармакокинетики и переносимости препарата, n=65; и 1-летнее открытое исследование последующего наблюдения, n=54), был аналогичен таковому в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 12-недельном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, пирексия, инфекция верхних дыхательных путей, повышенный аппетит, увеличение массы тела и назофарингит. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 14-дневном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и пирексия.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула 75 мг содержит

активное вещество - прегабалин 75,00 мг, в пересчете на сухое вещество;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, тальк;

состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171);

Одна капсула 150 мг содержит
активное вещество – прегабалин 150,00 мг, в пересчете на сухое
вещество;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал
прежелатинизированный, тальк;
состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), понсо 4R
(Е 124), синий патентованный V (Е 131), бриллиантовый черный
РН (Е 151).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Твердые желатиновые капсулы с белым непрозрачным корпусом и белой крышечкой (для дозировки 75 мг) или синей крышечкой (для дозировки 150 мг). Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с печатью, лакированной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе/ Держатель регистрационного удостоверения

ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

тел/факс: +38-044-490-75-22

E-mail: office@kievmedpreparat.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ТД Фармамед», г. Алматы, улица Ходжанова, здание 67, н.п. 4а,
тел.: +7 (727) 344-99-05/06, E-mail: Almaty@pharmamed.kz

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «22» қаңтар
№N035940 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы
ГАБАЛИР®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Прегабалин

Дәрілік түрі, дозасы
75 мг және 150 мг капсулалар

Фармакотерапиялық тобы
Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа препараттар. Прегабалин.
АТХ коды N03AX16

Қолданылуы
- ересектердегі шеткері және орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу үшін
- салдарлы жайылумен немесе онсыз жүретін парциальді құрысулары бар ересектердегі эпилепсияда (қосымша дәрі ретінде)
- ересектердегі жайылған үрейлі бұзылысты емдеу үшін

Қолданудың басталуына дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Адамда прегабалин көбінесе өзгермеген күйде несеппен бірге шығатындықтан, метаболизмге өте аз ұшырайды (дозасының < 2 %-ы

несеппен бірге метаболиттер түрінде шығады), басқа препараттардың метаболизмін *in vitro* тежемейді және қан плазмасы ақуыздарымен байланыспайды, оның басқа дәрілік препараттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

In vivo зерттеулер және популяциялық фармакокинетикалық талдау

Прегабалин препаратының фенитоинмен, карбамазепинмен, вальпрой қышқылымен, ламотриджинмен, габапентинмен, лоразепаммен, оксикодонмен немесе этанолмен клиникалық тұрғыдан елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесу белгілері анықталған жоқ. Диабетке қарсы пероральді дәрілер, диуретиктер, инсулин, фенобарбитал, тиагабин және топирамат прегабалин препаратының клиренсіне клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейтіні анықталды.

Пероральді контрацептивтер, норэтистерон және/немесе этинилэстрадиол

Прегабалинді пероральді контрацептивтермен, норэтистеронмен және/немесе этинилэстрадиолмен бір мезгілде қолдану аталған заттардың тепе-теңдік жағдайындағы фармакокинетикасына әсер етпейді.

Орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттар

Прегабалин этанол мен лоразепамның әсерлерін күшейтуі мүмкін.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде алынған, прегабалин мен апиындарды және/немесе орталық жүйке жүйесінің басқа депрессанттарын қабылдап жүрген пациенттердегі тыныс алу жеткіліксіздігі мен кома және өлім туралы хабарламалар болды.

Прегабалин оксикодонның, когнитивтік және жалпы моторлық функцияның бұзылуынан болатын әсерін аддитивті күшейтуі мүмкін.

Дәрілермен өзара әрекеттесулері және егде жастағы пациенттер

Егде жастағы еріктілерде фармакодинамикалық өзара әрекеттесулеріне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Дәрілер арасындағы өзара әрекеттесулерді зерттеу тек ересек пациенттердің ғана қатысуымен жүргізілді.

Арнайы сақтандырулар

Қант диабеті бар пациенттер

Қант диабеті бар, прегабалинді қолданғанда дене салмағының артуы байқалатын кейбір пациенттерге гипогликемиялық препараттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Ангioneвроздық ісіну жағдайларын қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы хабарламалар бар. Беттің ісінуі, ауыз айналасының ісінуі немесе жоғарғы тыныс жолдарының ісінуі сияқты ангионевроздық ісіну симптомдары пайда болған жағдайда, дереу прегабалинді қабылдауды тоқтату керек.

Бас айналу, ұйқышылдық, естен тану, сананың шатасуы және психикалық бұзылыс

Прегабалинмен емдеу бас айналумен және ұйқышылдықпен қатар жүрді, олар егде жастағы пациенттерде байқаусызда жаракаттанулар (құлап қалу) қаупін

жоғарылатуы мүмкін. Препаратты тіркеуден кейін қолдану барысында естен тану, сананың шатасуы және психикалық бұзылыс туралы хабарламалар келіп түскен. Сондықтан, препараттың ықтимал әсерлері өздеріне белгілі болғанша, пациенттер сақтық танытуы керек.

Көрумен байланысты әсерлері

Прегабалинмен ем қабылдаған пациенттердегі бақыланатын зерттеулерде көру айқындығының нашарлауы плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда жиірек байқалды; көп жағдайларда бұл жағымсыз әсері препаратты қолдануды жалғастырған кезде басылған. Офтальмологиялық тексеру жүргізілген клиникалық зерттеулерде, көз көргіштігінің төмендеуі мен көру аясы өзгерістері жағдайларының жиілігі плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, прегабалинді қабылдаған пациенттерде жоғары болды; көз түбі тарапынан болатын өзгерістердің жиілігі плацебо қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде көру ағзасы тарапынан да жағымсыз құбылыстар, соның ішінде, көрмей қалу, анық көрмеу немесе көру жітілігінің басқа өзгерістері анықталды, олардың көпшілігі қысқа мерзімді сипатта болды. Препаратты тоқтату көру тарапынан болатын аталған симптомдардың жоғалуына немесе азаюына алып келуі мүмкін.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды, және кей жағдайларда прегабалинді тоқтату аталған жағымсыз реакцияның қайтымдылығына алып келді.

Эпилепсияға қарсы қатарлас дәрілік препараттарды тоқтату

Прегабалинді эпилепсияға қарсы емге монотерапия ретінде қолдану мақсатында қосқан жағдайда, құрысу ұстамаларын аталған препараттың көмегімен бақылауға алғаннан кейін эпилепсияға қарсы қатарлас препараттардың тоқтатылуы туралы деректер жеткіліксіз.

Жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі

Прегабалинді тіркеуден кейінгі кезең кезінде қабылдаған кейбір пациенттерде жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі жағдайлары тіркелді. Ол реакциялар көбінесе, прегабалинді нейропатиялық көрсетілімдер бойынша қолдану кезінде жүрек-қантамыр бұзылулары болған егде жастағы пациенттерде байқалды. Прегабалинді ондай пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Прегабалинді тоқтату реакцияның басылуына алып келуі мүмкін.

Жұлын зақымдануынан болған орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу

Жұлын зақымдануынан болған орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу кезінде жағымсыз реакциялардың жалпы жиілігі, орталық жүйке жүйесі тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың жиілігі және әсіресе, ұйқышылықтың жиілігі жоғарылаған. Бұған, осы ауруды емдеу үшін қажетті қатарлас дәрілік препараттардан (мысалы, түйілуге қарсы препараттар) туындаған аддитивтік әсер түрткі болуы мүмкін. Мұны, прегабалинді аталған ауруды емдеу үшін тағайындаған кезде ескеру керек.

Суицидтік ойлар мен мінез-құлық

Эпилепсияға қарсы препараттарды бірнеше көрсетілім бойынша қабылдап жүрген пациенттерде, суицидтік ойлар мен суицидтік мінез-құлық тіркелген. Эпилепсияға қарсы дәрілік препараттардың рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулерінің мета-анализі де суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың туындау қаупінің аздап жоғарылағанын көрсетті. Бұл қауіптің механизмі белгісіз, және қолжетімді деректер, прегабалинді қолданғанда қауіптің жоғарылауы мүмкіндігін жоққа шығармайды. Осыған байланысты, пациенттер суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілерінің пайда болуына қатысты қадағалауда болуы тиіс, және сәйкесінше емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Пациенттерге (сондай-ақ, пациенттерге күтім жасайтын адамдарға) суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілері пайда болған жағдайда, медициналық көмекке жүгінуді ұсыну керек.

Асқазан-ішек жолының төменгі бөліктері функциясының төмендеуі

Тіркеуден кейінгі кезең ішінде, прегабалин апиындық анальгетиктер сияқты, іш қатуды туындатуы мүмкін дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданылғанда, асқазан-ішек жолының төменгі бөліктері функциясының төмендеуімен байланысты құбылыстар (мысалы, ішектің бітелуі, ішектің салданып бітелуі және іш қату) тіркелді. Прегабалин мен апиындық препараттарды бір мезгілде қолданғанда іш қатуды болдырмауға арналған шараларды қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады (әсіресе, әйел жынысты пациенттерде және егде жастағы пациенттерде).

Апиындармен бір мезгілде қолдану

Прегабалинді апиындармен бірге ОЖЖ тежелу қаупіне байланысты тағайындаған кезде сақ болу ұсынылады. Апиын қабылдаған пациенттер, прегабалинді апиынмен бір мезгілде қабылдаған пациенттер қатысқан «жағдай-бақылау» типті зерттеуде, тек апиын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда өліммен аяқталудың апиынға байланысты жоғары қаупі болды (мүмкіншіліктердің түзетілген қатынасы (МТҚ) 1,68 [95% СА: 1,19–2,36]). Мұндай қауіптің жоғарылауы прегабалиннің төмен дозаларын (≤ 300 мг, МТҚ 1,52 [95% СА: 1,04–2,22]) қолданғанда байқалды, сондай-ақ прегабалиннің жоғары дозаларын қолданғанда қауіптің жоғарылау үрдісі байқалды (> 300 мг, МТҚ 2,51 [95% СА: 1,24–5,06]).

Тиісінше қолданбау, шамадан тыс қолданылу ықтималдылығы және тәуелділік

Препарат тиісінше қолданылмаған, шамадан тыс қолданылған немесе оған тәуелділік жағдайлары туралы хабарланды. Анамнезінде психобелсенді заттардың шамадан тыс қолданылуы бар пациенттерге прегабалинді сақ болып тағайындау керек, және ондай пациенттерді, препараттың тиісінше қолданылмауы, шамадан тыс қолданылуы мен оған тәуелділіктің симптомдарын (толеранттылықтың дамуы, дозасын арттыру, препаратты іздеуге бағытталған мінез-құлық) анықтау мақсатында қадағалап отыру керек.

Энцефалопатия

Әсіресе, энцефалопатияны туындатуы мүмкін негізгі аурулары бар пациенттерде энцефалопатия жағдайлары туралы хабарланды.

Қосымша заттар бойынша ақпарат

Габалир® препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактоза жақпаушылығы, Лаппа лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза мен галактозаның мальабсорбция синдромы сияқты сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар пациенттер бұл ақпаратты ескеруі керек.

Балаларда қолдануға тыйым салынған капсула қабығының құрамындағы понсо 4R (E 124), патенттелген көк V (E 131), гауһарлы қара PN (E 151) бояғыштарының болуына, сондай-ақ прегабалин препараттарын педиатрияда қолдану тәжірибесінің болмауына байланысты препарат 18 жасқа дейінгі балаларға қарсы көрсетілді.

Габалир®, 150 мг, капсулалардың құрамында аллергиялық реакциялар туындатуы мүмкін гауһарлы қара бояғыш бар.

Педиатрияда қолданылуы

Прегабалин 12 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдердегі (12-17 жас шамасындағы) қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Бала тууға қабілетті әйелдер/ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Адам үшін ықтимал қаупі белгісіз болғандықтан, бала тууға қабілетті әйелдерге контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану қажет.

Жүктілік

Прегабалиннің жүкті әйелдерде қолданылуы туралы деректер жеткіліксіз.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер препараттың репродукциялық уыттылығын көрсетті. Адамдарға ықтимал қаупі белгісіз.

Прегабалин айқын қажеттілігі болмаса, жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс (анасы үшін күтілетін пайдасы ұрық үшін ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайлардан басқасында).

Бала емізу

Прегабалин емішек сүтіне бөлінеді. Прегабалиннің жаңа туған нәрестелерге/сәбилерге әсері белгісіз. Бала емзуді немесе прегабалинмен емдеуді тоқтату туралы шешім сәби үшін емішек емудің артықшылығы мен әйел үшін емдеудің пайдасын ескере отырып қабылдануы тиіс.

Фертильділік

Прегабалиннің әйелдердегі ұрпақ өрбіту функциясына әсері туралы клиникалық деректер жоқ.

Прегабалиннің сперматозоидтардың қозғалғыштығына әсерін бағалау бойынша клиникалық зерттеуде дені сау ер жынысты пациенттер прегабалинді тәулігіне 600 мг дозада қабылдады. 3 ай емінен кейін сперматозоидтардың қозғалғыштығына әсер еткен жоқ.

Ұрғашы егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеу жағымсыз репродукциялық әсерлерді көрсетті. Еркек егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеу репродукциялық функцияға және құрсақағы дамуға жағымсыз әсер етті. Нәтижелердің клиникалық маңыздылығы белгісіз.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Прегабалин Көлік құралдарын басқару және басқа механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне шамалы немесе орташа әсер етуі мүмкін. Препарат бас айнаруды мен ұйқышылдықты туындатуы мүмкін, бұл көлік құралдарын басқару және басқа механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттерге Көлік құралдарын басқарудан немесе күрделі техникамен жұмыс істеуден немесе осы дәрілік заттың осындай қызметті орындау қабілетіне әсер ететіні белгілі болғанға дейін басқа да ықтимал қауіпті қызметтен бас тарту ұсынылады.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Препаратты ішке, тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150-ден 600 мг дейінгі дозасында қолданады.

Препаратты ас ішуге қарамастан қабылдауға болады.

Нейропатиялық ауыру

Емдеуді тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозасынан бастайды. Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, 3-7 күннен соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттыруға, ал қажет болған жағдайда, тағы 7 күннен соң - тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Эпилепсия

Емдеуді тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозасынан бастайды. Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттыруға, ал тағы бір аптадан соң – тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Жайылған үрейлі бұзылыс

Препаратты тәулігіне 150-ден 600 мг дейінгі дозада екі немесе үш қабылдауға бөліп қолданады. Емдеудің қажеттілігі жүйелі түрде қайтадан қаралып отыруы тиіс.

Емдеуді тәулігіне 150 мг дозасынан бастайды. Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттырып, тағы бір аптадан соң дозасын тәулігіне 450 мг дейін арттыруға, ал тағы бір аптадан соң - тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Прегабалинді тоқтату

Егер емдеуді тоқтату қажет болса, оны біртіндеп, қолданылу көрсетіліміне байланыссыз, ең көбі бір апта ішінде жүргізу ұсынылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Прегабалин жүйелі қанағымнан көбінесе өзгермеген күйде бүйрек арқылы шығады. Прегабалиннің клиренсі креатинин клиренсіне тікелей

пропорциялы болғандықтан, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын төмендету жекелей тәртіппен, 1-кестеде көрсетілгендей, креатинин клиренсіне (КлКр) қарай жүзеге асырылуы және келесі формула бойынша анықталуы тиіс:

$$\text{КлКр (мл/мин)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{жас шамасы (жас)}] \times \text{дене салмағы (кг)}}{\text{Сарысу креатинині (мкмоль/л)}} \right] (\text{әйелдер үшін } \times 0,85)$$

Прегабалин қан плазмасынан гемодиализдің көмегімен тиімді шығарылады (әр 4 сағат сайын препарат 50 %-ы). Гемодиализ жүргізілетін пациенттерде препараттың тәуліктік дозасын бүйрек функциясын ескере отырып таңдайды. Препараттың тәуліктік дозасына қосымша әр 4 сағат гемодиализден кейін қосымша дозасын тағайындайды (1- кестені қараңыз).

1-кесте. Прегабалиннің дозасын бүйрек функциясына байланысты түзету

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Прегабалиннің жалпы тәуліктік дозасы ¹		Дозалау режимі
	Бастапқы дозасы (мг/тәул.)	Ең жоғары дозасы (мг/тәул.)	
≥ 60	150	600	Тәулігіне 2 рет немесе
≥ 30-дан < 60-қа дейін	75	300	Тәулігіне 2 рет немесе
≥15-тен < 30-ға дейін	25-50	150	Тәулігіне 1 рет немесе
< 15	25	75	Тәулігіне 1 рет
Гемодиализден кейінгі қосымша дозасы (мг)			
	25	100	Бір рет ²

¹Жалпы тәуліктік дозасы (мг/тәул.), қажетті мг/доза мәнін алу үшін дозалау режиміне сәйкес бөлінуі тиіс

² Қосымша доза - бұл бір реттік қосымша дозасы

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

Балалар

Прегабалин 12 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдердегі (12-17 жас шамасындағы) қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Егде жастағы пациенттер

Бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты, егде жастағы пациенттерге препараттың дозасын төмендету қажет болуы мүмкін.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдары: ұйқышылдық, сананың шатасуы, үрейлі қозу, мазасыздық, сирек жағдайларда кома. Сонымен қатар, құрысулар дамыған жағдайлар

туралы хабарланды.

Емі: жалпы демеуші ем және қажет болған жағдайда гемодиализ.

Тоқтату синдромы қаупінің болуына көрсетілім

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзаққа созылған емді тоқтатқаннан кейін кейбір пациенттерде тоқтату симптомдары байқалған. Физикалық тәуелділікті көрсететін келесі құбылыстар байқалды: ұйқысыздық, бас ауыру, жүрек айнуы, үрейлену, диарея, тұмаутәрізді синдром, күйгелектік, депрессия, ауыру, құрысулар, гипергидроз және бас айналу.

Прегабалинді қолдану барысында немесе оны тоқтатқаннан кейін көп ұзамай, эпилепсиялық статус пен ауқымды құрысу ұстамаларын қоса, құрысулар туындауы мүмкін. Прегабалинмен ұзаққа созылған емді тоқтатуға келсек, деректер, тоқтату симптомдарының жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасына тәуелді болуы мүмкін екендігін көрсетеді.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Прегабалинді зерттеу бойынша клиникалық бағдарламаға прегабалинді қабылдаған 8900-нан астам пациент қатысты, олардың 5600-ден астамы салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын клиникалық зерттеулерге қатысты. Ең көп таралған жағымсыз реакциялар бас айналу және ұйқышылдық болды. Жағымсыз құбылыстар әдетте шамалы немесе орташа айқын болды. Барлық бақыланатын зерттеулерде жағымсыз реакциялардың дамуы салдарынан препаратты тоқтату жиілігі прегабалин қабылдаған пациенттерде 12%-ды және плацебо қабылдаған пациенттерде 5%-ды құрады. Прегабалинді қолдану тобынан ашығарып тастауға әкелетін ең жиі жағымсыз реакциялар бас айналу және ұйқышылдық болды.

Прегабалин препаратын қолдану кезінде біліну жиілігіне қарай келесідегідей жіктелген жағымсыз әсерлер тіркелген: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ -нан және $< 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша анықтау мүмкін емес).

Аталған жағымсыз реакциялар негізгі аурумен және/немесе қатарлас дәрілік препараттарды қолданумен байланысты болуы мүмкін.

Жұлынның зақымдануына байланысты орталық нейропатиялық ауырсынуды емдеу кезінде жалпы жағымсыз реакциялар жиілігі, ОЖЖ жағымсыз реакциялары және әсіресе ұйқышылдық артты.

Өте жиі

- бас айналу, ұйқышылдық, бас ауыру

Жиі

- назофарингит

- тәбеттің жоғарылауы

- эйфория, сананың шатасуы, ашушаңдық, бағдардан адасу, ұйқысыздық,

либидо төмендеуі

- атаксия, қимыл-қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, тремор, дизартрия, амнезия, есте сақтаудың нашарлауы, зейін қоюдың нашарлауы, парестезия, гипестезия, седативті әсер, тепе-теңдіктің бұзылуы, мәңгіру
- анық көрмеу, диплопия
- вертиго
- құсу, жүрек айну*, іш қату*, диарея*, метеоризм, іштің кебуі, ауыздың құрғауы
- эрекциялық дисфункция
- шеткері ісіну, ісіну, жүріс-тұрыстың бұзылуы, құлау, масаю сезімі, өзін нашар сезіну, қатты қажу
- дене салмағының жоғарылауы
- бұлшықет құрысулары, артралгия, арқаның ауыруы, аяқ-қолдардың ауыруы, омыртқа бағанының мойын бөлігі бұлшықеттерінің түйілуі

Жиі емес

- нейтропения
- аса жоғары сезімталдық*
- анорексия, гипогликемия
- елестеулер, үрей ұстамасы, мазасыздық, үрейлі қозу, депрессия, депрессиялық көңіл-күй, көтеріңкі көңіл-күй, озбырлық*, көңіл-күйдің өзгеруі, өзін өзі танымау, сөз тауып айтуға қиналу, әдеттен тыс түстер көру, либидо жоғарылауы, аноргазмия, апатия
- естен тану, мелшию, миоклонус, естен тану*, психомоторлық аса жоғары белсенділік, дискинезия, постуральді бас айналу, интенциялық тремор, нистагм, когнитивтік бұзылыс, психикалық бұзылыс*, сөйлеу бұзылысы, гипорефлексия, гиперестезия, ашығу сезімі, агевзия, дімкәстану*
- шеткері көрудің жоғалуы, көру бұзылулары, көздің ісінуі, көру аясының ақауы, көз көргіштігінің төмендеуі, көздің ауыруы, астенопия, фотопсия, құрақ көз синдромы, көзжастың шамадан тыс ағуы, көздің тітіркенуі
- гиперакузия
- тахикардия, І дәрежелі атриовентрикулярлық блокада, синустық брадикардия, жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі*
- гипотензия, гипертензия, ысыну, гиперемия, аяқ-қолдардың мұздауы
- еңтігу, мұрыннан қан кету, жөтел, мұрынның бітелуі, ринит, қорылдау, мұрынның шырышты қабығының құрғауы
- гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, сілекейдің көп ағуы, оральді гипестезия
- бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы**
- папулалық бөртпе, есекжем, гипергидроз, қышыну*
- буындардың ісінуі, миалгия, бұлшықет құрысулары, мойынның ауыруы, бұлшықеттердің сіресуі
- несеп тоқтамау, дизурия
- сексуалдық дисфункция, эякуляция іркілуі, дисменорея, сүтбездердің ауыруы
- жайылған ісіну, беттің ісінуі*, кеуденің қысылу сезімі, ауыру, пирексия, шөлдеу, қалтырау, астения

- қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы, тромбоциттер санының азаюы, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, гипокалиемия, дене салмағының азаюы

Сирек

- ангионевроздық ісіну*, аллергиялық реакция*
- дезинфекция
- құрысулар*, паросмия, гипокинезия, дисграфия
- көрмей қалу*, кератит*, осциллопсия, көру тереңдігінің өзгеруі, мидриаз, қитарлық, көру арқылы қабылдаудың қанықтығы
- QT аралығының ұзаруы*, синустық тахикардия, синустық аритмия
- өкпенің ісінуі*, тамақ қысылғандай сезіну
- асцит, панкреатит, тілдің ісінуі*, дисфагия
- сарғаю
- Стивенс-Джонсон синдромы*, суық тер
- рабдомиолиз
- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, олигурия, несеп шықпау*
- аменорея, сүтбездерден бөліністердің шығуы, сүтбездердің үлкеюі, гинекомастия*
- лейкоциттер санының азаюы

Өте сирек

- бауыр функциясының жеткіліксіздігі, гепатит

*Препаратты тіркеуден кейінгі кезеңде қолдану кезінде тіркелген қосымша реакциялар

**Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы және аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы.

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді емдеу тоқтатылғаннан кейін кейбір пациенттерде тоқтату симптомдары байқалды. Келесі реакциялар көрсетілді: ұйқысыздық, бас ауыру, жүрек айну, үрейлену, диарея, тұмауға ұқсас синдром, құрысулар, күйгелектік, депрессия, ауырсыну, гипергидроз және физикалық тәуелділікті айғақтайтын бас айналу. Пациентке бұл туралы емдеудің басында хабарлау керек.

Прегабалинмен ұзақ мерзімді емдеуді тоқтатуға қатысты қолда бар деректер тоқтату симптомдарының пайда болу жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасына байланысты болуы мүмкін екенін айғақтайды.

Бала жасындағы пациенттер

Прегабалиннің бала жасындағы пациенттердегі зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі осындайға ұқсас болды.

Салдарлы жайылған немесе онсыз парциальді құрысулы ұстамасы бар балалар жасындағы пациенттерде төрт зерттеуде байқалған прегабалиннің қауіпсіздік бейіні (4 жастан 16 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 12- апталық зерттеу, n=295; 1 айдан 4 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 14-күндік зерттеу, n=175; препараттың фармакокинетикасын және жағымдылығын бағалау бойынша зерттеу, n = 65; және кейін бақыланатын

1 жылдық ашық зерттеу, n = 54), эпилепсиясы бар ересек пациенттердегі зерттеулерге ұқсас болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 12 апталық зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, пирексия, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, тәбеттің жоғарылауы, дене салмағының артуы және назофарингит болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 14 күндік зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы және пирексия болды.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір 75 мг капсуланың құрамында

белсенді зат - 75,00 мг прегабалин құрғақ затқа шаққанда.

қосымша заттар: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал, тальк;

капсула қабығының құрамы: желатин, титанның қостотығы (E 171);

150 мг бір капсуланың құрамында

белсенді зат – 150,00 мг прегабалин құрғақ затқа шаққанда.

қосымша заттар: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал, тальк;

капсула қабығының құрамы: желатин, титанның қостотығы (E 171),

понсо 4R (E 124), көк патенттелген V (E 131), гауһарлы қара PN (E 151).

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Мөлдір емес ақ корпусы және ақ қақпағы (75 мг доза үшін) немесе көк қақпағы (150 мг доза үшін) бар қатты желатинді капсулалар.

Капсуланың ішіндегісі – ақ немесе ақ дерлік түсті ұнтақ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 капсуладан поливинилхлорид үлбірден және мөрі бар лакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

«Киевмедпрепарат» ЖАҚ, Украина, 01032, Киев қ., Саксаганский к-сі, 139, тел / факс: +38-044-490-75-22, E-mail: office@kievmedpreparat.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Киевмедпрепарат» ЖАҚ, Украина, 01032, Киев қ., Саксаганский к-сі, 139, тел / факс: +38-044-490-75-22, E-mail: office@kievmedpreparat.com

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта):

«ТД Фармамед» ЖШС, Алматы қ., Ходжанов көшесі, 67 ғимарат, т. е. 4а, тел.: +7 (727) 344-99-05/06, E-mail: Almaty@pharmamed.kz

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» января 2021г.
№N035938, №N035940

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГАБАЛИР, 75 мг, капсулы

ГАБАЛИР, 150 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание Прегабалин

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула 75 мг содержит

активное вещество - прегабалин 75,00 мг, в пересчете на сухое вещество.

Одна капсула 150 мг содержит

активное вещество – прегабалин 150,00 мг, в пересчете на сухое вещество.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат;

понсо 4R (E 124), синий патентованный V (E 131), бриллиантовый черный PN (E 151) – для дозировки 150 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы с белым непрозрачным корпусом и белой крышкой (для дозировки 75 мг) или синей крышкой (для дозировки 150 мг).

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых
- эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами с вторичной генерализацией или без нее (в качестве вспомогательного средства)
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат применяют внутрь в дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Нейропатическая боль

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Эпилепсия

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от

индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а еще через одну неделю – до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема. Необходимость лечения должна пересматриваться регулярно.

Лечение начинают с дозы 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, еще через одну неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Отмена прегабалина

Если лечение необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум одной недели, независимо от показания к применению.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизменном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина, снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек должно осуществляться в индивидуальном порядке по клиренсу креатинина (КлКр), как указано в таблице 1, и определяться по следующей формуле:

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

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови с помощью гемодиализа (50 % препарата через 4 часа). У пациентов, получающих гемодиализ, суточную дозу препарата подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе препарата через каждые 4 часа гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. табл. 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина ¹		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сут.)	Максимальная доза (мг/сут.)	
≥ 60	150	600	2 р./сут. или 3 р./сут.
от ≥ 30 до < 60	75	300	2 р./сут. или 3 р./сут.
от ≥ 15 до < 30	25-50	150	1 р./сут. или 2 р./сут.
< 15	25	75	1 р./сут.
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократно ²

¹ Общая суточная доза (мг/сут.) должна быть разделена в соответствии с режимом дозирования для получения требуемого значения мг/доза

² Дополнительная доза - это однократная дополнительная доза

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность прегабалина у детей младше 12 лет и подростков (в возрасте 12-17 лет) не установлены. Имеющиеся данные приводятся в разделах «Нежелательные реакции», «Фармакологические свойства», но дать рекомендации по дозированию по этим данным невозможно.

Пациенты пожилого возраста

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

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

4.4 Особые указания

Пациенты с сахарным диабетом

Некоторым пациентам с сахарным диабетом, у которых наблюдается увеличение массы тела при применении прегабалина, может понадобиться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Имеются сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием прегабалина.

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

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые могут повышать риск случайных травм (падений) у пациентов пожилого возраста. В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о потере сознания, спутанности сознания и психическом расстройстве. Поэтому пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока им не станут известны потенциальные эффекты препарата.

Эффекты, связанные со зрением

В контролируемых исследованиях у пациентов, получавших лечение прегабалином, ухудшение четкости зрения наблюдалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев этот побочный эффект исчезал при продолжении применения препарата. В клинических исследованиях, в которых проводилось офтальмологическое обследование, частота случаев снижения остроты зрения и изменения полей зрения была выше у пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; частота изменений со стороны глазного дна была выше у пациентов, получавших плацебо.

В период пострегистрационного применения препарата также были зафиксированы нежелательные явления со стороны органа зрения, в том числе потеря зрения, нечеткое зрение или другие изменения остроты зрения, многие из которых имели кратковременный характер. Отмена препарата может привести к исчезновению или уменьшению выраженности этих симптомов со стороны зрения.

Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях почечной недостаточности, и в некоторых случаях отмена прегабалина приводила к обратимости данной нежелательной реакции.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов

Имеется недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорожными приступами с помощью прегабалина в ситуации добавления этого препарата к противоэпилептической терапии с целью его применения в

качестве монотерапии.

Симптомы отмены

После прекращения кратковременного и длительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Наблюдались следующие явления, свидетельствующие о физической зависимости: бессонница, головная боль, тошнота, тревога, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение. Следует сообщить об этом пациенту в начале лечения.

В ходе применения прегабалина или вскоре после его отмены могут возникать судороги, включая эпилептический статус и развернутые судорожные приступы. Что касается прекращения длительного лечения прегабалином, то данные свидетельствуют, что частота и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы препарата.

Хроническая сердечная недостаточность

У некоторых пациентов, принимавших прегабалин в течение пострегистрационного периода, были зарегистрированы случаи хронической сердечной недостаточности. Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми нарушениями во время применения прегабалина по нейропатическим показаниям. Прегабалин следует применять у таких пациентов с осторожностью. Отмена прегабалина может привести к разрешению реакции.

Лечение центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга

Во время лечения центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, общая частота нежелательных реакций, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и в особенности частота сонливости были повышены. Это может быть обусловлено аддитивным эффектом, вызванным сопутствующими лекарственными препаратами (например, противоспазматические препараты), необходимыми для лечения этого заболевания. Это следует учитывать при назначении прегабалина для лечения этого заболевания.

Суицидальное мышление и поведение

У пациентов, получавших противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных препаратов также продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска при применении прегабалина. В связи с этим, пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. Пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления или поведения.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В течение пострегистрационного периода были зарегистрированы явления, связанные со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника и запор), когда прегабалин применялся одновременно с лекарственными препаратами, которые могут вызывать запор, такими как опиоидные анальгетики. При одновременном применении прегабалина и опиоидных препаратов можно рассмотреть возможность применения мер для предотвращения запора (в особенности у пациентов женского пола и пациентов пожилого возраста).

Одновременное применение с опиоидами

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина совместно с опиоидами по причине риска угнетения ЦНС (см. раздел 4.5). В исследовании типа «случай-контроль», в котором участвовали пациенты, получавшие опиоиды, пациенты, получавшие прегабалин одновременно с опиоидами, имели повышенный риск связанного с опиоидами летального исхода по сравнению с пациентами, получавшими только опиоиды (скорректированное отношение шансов (СОШ) 1,68 [95 % ДИ: 1,19–2,36]). Такое повышение риска наблюдалось при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, СОШ 1,52 [95 % ДИ: 1,04–2,22]), и также наблюдалась

тенденция к повышению риска при применении более высоких доз прегабалина (> 300 мг, СОШ 2,51 [95 % ДИ: 1,24–5,06]).

Ненадлежащее применение, потенциальное злоупотребление и зависимость

Сообщалось о случаях ненадлежащего применения препарата, злоупотребления или зависимости от него. Пациентам со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе прегабалин следует назначать с осторожностью, и таких пациентов следует наблюдать с целью выявления симптомов ненадлежащего применения препарата, злоупотребления или зависимости от него (развитие толерантности, повышение дозы, поведение, направленное на поиск препарата).

Энцефалопатия

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

Информация по вспомогательным веществам

Препарат Габалир содержит лактозу моногидрат. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, следует учесть данную информацию.

Из-за содержания красителей понсо 4R (E 124), синий патентованный V (E 131), бриллиантовый черный PN (E 151) в составе оболочки капсулы, запрещенных к применению у детей, а также по причине отсутствия опыта применения препаратов прегабалина в педиатрии, препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Габалир, 150 мг, капсулы содержит краситель бриллиантовый черный, который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку у человека прегабалин преимущественно выводится в неизменном виде с мочой, подвергается незначительному метаболизму (< 2 % дозы выводится с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками плазмы крови, его фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами маловероятно.

*Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ*

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Установлено, что пероральные противодиабетические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина с пероральными контрацептивами, норэтистероном и/или этинилэстрадиолом не влияет на фармакокинетику этих веществ в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему

Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

Имеются сообщения, полученные во время пострегистрационного применения препарата, о дыхательной недостаточности, коме и смерти у пациентов, получающих прегабалин и опиоиды и/или другие депрессанты центральной нервной системы.

Прегабалин, по-видимому, аддитивно усиливает эффект оксикодона, состоящий в нарушении когнитивной и общей моторной функции.

Лекарственные взаимодействия и пациенты пожилого возраста

Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводились. Исследования межлекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у мужчин и женщин

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Достаточные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют.

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Прегабалин не следует применять во время беременности без явной необходимости (за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Кормление грудью

Прегабалин выделяется в грудное молоко. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии прегабалином должно приниматься с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Клинические данные о влиянии прегабалина на репродуктивную функцию женщин отсутствуют.

В клиническом исследовании по оценке влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые пациенты мужского пола получали прегабалин в дозе 600 мг/сут. После 3 месяцев терапии влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало.

Исследование фертильности на самках крысы показало нежелательные репродуктивные эффекты. Исследования фертильности на самцах крысы продемонстрировали нежелательное влияние на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие. Клиническая значимость данных результатов неизвестна (см. раздел 5.3).

Прегабалин может иметь незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Препарат может вызвать головокружение и сонливость, что может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами или работ со сложной техникой или от другой потенциально опасной деятельности до тех пор, пока не станет известно, влияет ли это лекарственное средство на их способность к выполнению такой деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

В клинической программе по исследованию прегабалина принимали участие более 8900 пациентов, принимавших прегабалин, из них более 5600 участвовали в двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные явления обычно были незначительно или умеренно выраженными. Во всех контролируемых исследованиях частота отмены препарата вследствие развития нежелательных реакций составляла 12 % у пациентов, получавших прегабалин, и 5 % у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникновение которых приводило к исключению из группы применения прегабалина, были головокружение и сонливость.

При применении препаратов прегабалина зарегистрированы нежелательные эффекты, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно определить по имеющимся данным).

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

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, увеличивалась частота нежелательных реакций в целом, нежелательных реакций ЦНС и в особенности сонливости (см. раздел 4.4).

Очень часто

- головокружение, сонливость, головная боль

Часто

- назофарингит
- повышение аппетита
- эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо
- атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность
- нечеткость зрения, диплопия
- вертиго
- рвота, тошнота*, запор, диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту
- эректильная дисфункция
- периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость
- повышение массы тела
- мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника

Нечасто

- нейтропения
- гиперчувствительность*
- анорексия, гипогликемия
- галлюцинации, приступ паники, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, агрессия*, перемены в настроении, деперсонализация, затруднения с подбором слов, необычные сновидения, повышение либидо, аноргазмия, апатия
- обморок, ступор, миоклонус, потеря сознания*, психомоторная гиперактивность, дискинезия, постуральное головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивное расстройство, психическое расстройство*, расстройство речи, гипорефлексия, гиперестезия, ощущение жжения, агевзия, недомогание*
- потеря периферического зрения, нарушение зрения, опухание глаза, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астигматизм, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение глаз
- гиперacusis
- тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, хроническая сердечная недостаточность*
- гипотензия, гипертензия, приливы жара, гиперемия, похолодание конечностей
- одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой носа
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, повышенное слюноотделение, оральная гипестезия
- повышение уровней ферментов печени**
- папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз, зуд*
- опухание суставов, миалгия, мышечные судороги, боль в шее, ригидность мышц
- недержание мочи, дизурия
- сексуальная дисфункция, задержка эякуляции, дисменорея, боль в молочных железах
- генерализованный отек, отек лица*, чувство стеснения в груди, боль, пирексия, жажда, озноб, астения
- повышение уровня креатинфосфокиназы крови, повышение уровня глюкозы крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, гипокалиемия, снижение массы тела

Редко

- ангионевротический отек*, аллергическая реакция*
- расторможенность
- судороги*, паросмия, гипокинезия, дисграфия
- потеря зрения*, кератит*, осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз,

- косоглазие, яркость зрительного восприятия
- удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия
- отек легких*, чувство стеснения в горле
- асцит, панкреатит, припухлость языка*, дисфагия
- желтуха
- синдром Стивенса-Джонсона*, холодный пот
- рабдомиолиз
- почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи*
- аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, гинекомастия*
- снижение количества лейкоцитов

Очень редко

- печеночная недостаточность, гепатит

* Дополнительные реакции, зарегистрированные во время пострегистрационного применения препарата

** Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышенный уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ).

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

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

Пациенты детского возраста

Профиль безопасности прегабалина, наблюдаемый в исследованиях у пациентов детского возраста, был аналогичен таковому у взрослых пациентов.

Профиль безопасности прегабалина, наблюдавшийся в четырех исследованиях у пациентов детского возраста с парциальными судорожными приступами со вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 16 лет, n=295; 14-дневное исследование по оценке эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, n=175; исследование по оценке фармакокинетики и переносимости препарата, n=65; и 1-летнее открытое исследование последующего наблюдения, n=54), был аналогичен таковому в исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 12-недельном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, пирексия, инфекция верхних дыхательных путей, повышенный аппетит, увеличение массы тела и назофарингит. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в 14-дневном исследовании при лечении прегабалином, были сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и пирексия (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: сонливость, спутанность сознания, тревожное возбуждение, беспокойство, в редких случаях кома. Также сообщалось о случаях развития судорог.

Лечение: общее поддерживающее лечение и при необходимости гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептические препараты.
Противозепилептические препараты другие. Прегабалин.
Код АТХ N03AX16

Действующим веществом препарата Габалир является прегабалин - аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота).

Механизм действия

Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.

Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

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

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

В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель в отношении периферической и центральной нейропатической боли уменьшение выраженности боли отмечалось на неделе 1 и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях в отношении периферической нейропатической боли у 35 % пациентов группы прегабалина и 18 % пациентов группы плацебо отмечалось улучшение на 50 % по шкале боли. Среди пациентов, у которых не возникало сонливости, это улучшение наблюдалось у 33 % пациентов, получавших прегабалин, и у 18 % пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, у которых возникала сонливость, частота положительного ответа на лечение составляла 48 % в группе прегабалина и 16 % в группе плацебо.

В контролируемых клинических исследованиях хронической центральной нейропатической боли у 22 % пациентов группы прегабалина и 7 % пациентов группы плацебо отмечалось улучшение на 50 % по шкале боли.

Эпилепсия

Вспомогательное лечение

Прегабалин изучался в 3-х контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель с режимом дозирования 2 или 3 раза в сутки. В целом, профили безопасности и эффективности режимов дозирования 2 р./сут. и 3 р./сут. были схожими.

Снижение частоты судорожных приступов наблюдалось на 1-й неделе.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве средства вспомогательного лечения эпилепсии у пациентов детского возраста младше 12 лет и подростков не была установлена. Нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании фармакокинетики и переносимости, в которых участвовали пациенты в возрасте от 3 месяцев до 16 лет (n = 65) с парциальными судорожными приступами, были аналогичны явлениям, которые наблюдаются у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенных для оценки эффективности и безопасности прегабалина в качестве вспомогательной терапии для лечения парциальных судорожных приступов, а также результаты одногодичного открытого исследования безопасности с участием 54 пациентов детского возраста от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией

показывают, что нежелательные явления пирексии и инфекции верхних дыхательных путей наблюдались чаще, чем в исследованиях с участием взрослых с эпилепсией (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании пациенты детского возраста (в возрасте от 4 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут. (максимум 150 мг/сут.), прегабалин в дозе 10 мг/кг/сут. (максимум 600 мг/сут.) или плацебо. Процентная доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение частоты парциальных судорожных приступов по меньшей мере на 50 % по сравнению с исходным уровнем, составила 40,6 % в группе прегабалина в дозе 10 мг/кг/сут. ($p = 0,0068$ по сравнению с плацебо), 29,1 % в группе прегабалина в дозе 2,5 мг/кг/сут. ($p = 0,2600$ по сравнению с плацебо) и 22,6 % в группе плацебо.

В 14-недельном плацебо-контролируемом исследовании пациенты детского возраста (в возрасте от 1 месяца до 4 лет) получали прегабалин в дозе 7 мг/кг/сут., прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут. или плацебо. Медианная частота судорожных приступов за 24 часа на исходном уровне и на окончательном визите составила 4,7 и 3,8 в группе прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут., 5,4 и 1,4 в группе прегабалина в дозе 14 мг/кг/сут. и 2,9 и 2,3 в группе плацебо соответственно. Прегабалин в дозе 14 мг/кг/сут. снижал логарифмически преобразованную частоту возникновения парциальных судорожных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); в группе прегабалина в дозе 7 мг/кг/сут. не наблюдалось улучшения по сравнению с плацебо.

Монотерапия (пациенты с впервые поставленным диагнозом)

Прегабалин изучался в одном контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с режимом дозирования 2 р./сут. Прегабалин не достигал уровня наименьшей эффективности по сравнению с ламотриджином, исходя из показателя 6-месячного отсутствия судорожных приступов. Прегабалин и ламотриджин были аналогичным образом безопасны и хорошо переносились пациентами.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин изучали в 6 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 4–6 недель, в исследовании у пожилых пациентов продолжительностью 8 недель и в долгосрочном исследовании предупреждения рецидива с 6-месячной двойной слепой фазой профилактики рецидива.

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

В контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 4–8 недель) у 52 % пациентов, получавших прегабалин, и у 38 %, получавших плацебо, выявляли не менее 50 % улучшение общего показателя НАМ-А в конечной точке по сравнению с исходным уровнем.

В контролируемых исследованиях у большей доли пациентов, получавших лечение прегабалином, было зарегистрировано нечеткое зрение по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, которое в большинстве случаев разрешалось при продолжении применения препарата. Было проведено офтальмологическое тестирование (в том числе определение остроты зрения, формальная проверка поля зрения и офтальмоскопия при расширенном зрачке) у более чем 3600 пациентов в рамках контролируемых клинических исследований. Среди этих пациентов снижение остроты зрения наблюдалось у 6,5 % пациентов, получавших прегабалин, и у 4,8 % пациентов, получавших плацебо. Изменения поля зрения наблюдалось у 12,4 % пациентов, получавших прегабалин, и у 11,7 % пациентов, получавших плацебо. Изменения со стороны глазного дна наблюдались у 1,7 % пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1 % пациентов, получавших плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели прегабалина в равновесном состоянии аналогичны у здоровых людей, у пациентов с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты, и у пациентов с хронической болью.

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается натошак. Концентрация препарата в плазме крови достигает пика

через один час, как при однократном, так и многократном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет $\geq 90\%$ и не зависит от принятой дозы. При повторном применении равновесное состояние достигается в течение 24-48 часов. Прием пищи ухудшает всасывание прегабалина. При этом C_{\max} снижается примерно на 25-30%, а время достижения максимальной концентрации (t_{\max}) увеличивается приблизительно до 2,5 ч. Однако, применение прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень его всасывания.

Распределение

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что прегабалин проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Было установлено, что прегабалин проникает через плаценту и определяется в молоке крыс в период лактации. Объем распределения прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0,56 л/кг. Препарат не связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Прегабалин подвергается незначительному метаболизму. После приема дозы меченого радиоактивной меткой прегабалина приблизительно 98% радиоактивного вещества, обнаруженного в моче, представляло собой неизмененный прегабалин. На долю N-метилированного производного прегабалина, которое является основным метаболитом прегабалина, обнаруживаемым в моче, приходилось 0,9% от принятой дозы препарата. В доклинических исследованиях было установлено отсутствие рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Элиминация

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизмененном виде. Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорциональны клиренсу креатинина.

Пациентам с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе необходимо корректировать дозу препарата (см. раздел 4.2).

Линейность/нелинейность

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

Пол

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

Нарушение функции почек

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно выводится из плазмы крови при гемодиализе (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови уменьшается приблизительно на 50%). Так как основным путем элиминации является выведение почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется уменьшение дозы, а после гемодиализа необходим прием дополнительных доз.

Нарушение функции печени

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

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика прегабалина оценивалась у пациентов детского возраста с эпилепсией (возрастные группы: от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при уровне доз 2,5; 5; 10 и 15 мг/кг/сутки в исследовании фармакокинетики и переносимости.

После перорального приема прегабалина натощак пациентами детского возраста, как правило, время до достижения максимальной концентрации в плазме крови было аналогичным для всех возрастных групп и составляло от 0,5 до 2 часов после применения дозы.

Значения параметров C_{\max} и AUC увеличивались линейно при увеличении 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 до 6 лет терминальный период полувыведения прегабалина в среднем составлял от 3 до 4 часов, а у детей в возрасте 7 лет и старше - от 4 до 6 часов.

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал, что клиренс креатинина был значимой ковариатой клиренса прегабалина при пероральном приеме, масса тела была значимой ковариатой кажущегося объема распределения прегабалина при пероральном приеме, и эти зависимости были аналогичными для популяции пациентов детского возраста и популяции взрослых пациентов.

Фармакокинетика прегабалина у пациентов в возрасте младше 3 месяцев не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению в более пожилом возрасте. Это снижение клиренса при пероральном приеме прегабалина сопоставимо со снижением клиренса креатинина, что связано с более пожилым возрастом. Пациентам с возрастными нарушениями почечной функции может понадобиться снижение дозы прегабалина.

Кормящие женщины

Фармакокинетику прегабалина в дозе 150 мг каждые 12 часов (суточная доза 300 мг) оценивали у лактирующих женщин спустя, по крайней мере, 12 недель после родов. Лактация не оказывала влияния на фармакокинетику прегабалина или оказывала незначительное влияние. Прегабалин выделялся в грудное молоко со средним значением равновесных концентраций примерно 76 % от значений равновесных концентраций в плазме крови матери. Теоретическая средняя суточная доза прегабалина, поступающая ребенку с грудным молоком (предполагаемое среднее потребление молока: 150 мл/кг/сутки) женщин, принимающих 300 мг/сутки или максимальную дозу 600 мг/сутки, составляет от 0,31 до 0,62 мг/кг/сутки соответственно. Эти расчетные дозы составляют приблизительно 7 % от общей суточной дозы для матери из расчета в мг/кг массы тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

В обычных исследованиях фармакологической безопасности на животных прегабалин хорошо переносился в диапазоне доз, используемых в клинической практике. В исследованиях токсичности многократных доз на крысах и обезьянах наблюдали влияние на ЦНС, в том числе гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Повышение частоты возникновения случаев атрофии сетчатки, обычно наблюдаемой у старых крыс-альбиносов, отмечали после длительного введения прегабалина при показателях воздействия ≥ 5 раз среднего воздействия у человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе.

Прегабалин не оказывал тератогенного эффекта у мышей, крыс или кроликов. Фетальная токсичность у крыс и кроликов наблюдалась только при высоких дозах, которые значительно превышают уровни воздействия у человека. В исследованиях перинатальной/послеродовой токсичности прегабалин вызвал токсическое воздействие на развитие потомства крыс при воздействии, которое в > 2 раза превышает таковое после приема максимальной рекомендованной дозы для применения у человека.

Нежелательное влияние на фертильность самцов и самок крысы наблюдалось только при уровне воздействия, в значительной мере превышающем терапевтический уровень. Нежелательные эффекты на репродуктивные органы самцов и параметры спермы были обратимыми и наблюдались только при уровне воздействия, в значительной мере превышающем терапевтическое, или были связаны со спонтанными дегенеративными процессами в репродуктивных органах самцов крысы. В связи с этим данные эффекты были признаны

такowymi, которые имеют незначительную клиническую значимость или не имеют ее вовсе. В ходе комплекса испытаний *in vitro* и *in vivo* было установлено, что прегабалин не обладает генотоксическими свойствами.

Двухгодичное исследование канцерогенности прегабалина было проведено на крысах и мышах. У крыс не наблюдалось никаких опухолей при воздействии, которое до 24 раз больше среднего воздействия у человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе 600 мг/сут. У мышей не наблюдали увеличения частоты возникновения опухолей при уровнях воздействия, аналогичных среднему воздействию у человека, но наблюдали увеличение количества случаев гемангиосаркомы при более высоких уровнях воздействия. Негенотоксический механизм образования опухолей, индуцированных прегабалином у мышей, включает изменения тромбоцитов и связанную с этим пролиферацию эндотелиальных клеток. Данные краткосрочных и долгосрочных ограниченных клинических исследований демонстрируют отсутствие изменения тромбоцитов у крыс или у людей. Доказательства риска, связанного с применением препарата у человека, отсутствуют.

У молодых особей крыс виды токсичности качественно не отличаются от тех видов токсичности, которые наблюдаются у взрослых крыс. Тем не менее, молодые особи крыс более чувствительны. При терапевтическом уровне воздействия были свидетельства клинических признаков со стороны ЦНС (гиперактивность и бруксизм) и некоторые изменения в росте (временное подавление прироста массы тела). Наблюдалось влияние на эстральный цикл при воздействии в 5 раз превышающем терапевтический уровень воздействия у человека. Снижение величины акустической реакции наблюдалось у молодых особей крыс через 1–2 недели при воздействии, в > 2 раза превышающем терапевтический уровень воздействия у человека. Через девять недель после воздействия этот эффект больше не наблюдался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Одна капсула 75 мг содержит:

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, тальк;
состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171);

Одна капсула 150 мг содержит:

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, тальк;
состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), понсо 4R (E 124), синий патентованный V (E 131), бриллиантовый черный PN (E 151).

6.2. Несовместимость Неприменимо.

6.3 Срок годности 2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с печатью, лакированной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования по утилизации отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139, тел/факс:+380 44 490 75 22, электронный адрес: office@kievmedpreparat.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ТД Фармамед», г.Алматы, улица Ходжанова, здание 67, н.п. 4а

Тел.: +7 (727) 344-99-05/06 E-mail: Almaty@pharmamed.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ РК-ЛС-5№023667

№ РК-ЛС-5№023666

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22.05.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2021ж. «22» қаңтар
№№N035938, №N035940 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

ГАБАЛИР, 75 мг, капсулалар

ГАБАЛИР, 150 мг, капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы Прегабалин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір 75 мг капсуланың құрамында

белсенді зат - 75,00 мг прегабалин құрғақ затқа шаққанда.

150 мг бір капсуланың құрамында

белсенді зат – 150,00 мг прегабалин құрғақ затқа шаққанда.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты; понсо 4R (E 124), көк патенттелген V (E 131), гауһарлы қара PN (E 151) – 150 мг доза үшін.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар

Мөлдір емес ақ корпусы және ақ қақпағы (75 мг доза үшін) немесе көк қақпағы (150 мг доза үшін) бар қатты желатинді капсулалар

Капсуланың ішіндегісі – ақ немесе ақ дерлік түсті ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

- ересектердегі шеткері және орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу үшін
- салдарлы жайылумен немесе онсыз жүретін парциальді құрысулары бар ересектердегі эпилепсияда (қосымша дәрі ретінде)
- ересектердегі жайылған үрейлі бұзылысты емдеу үшін

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Препаратты ішке, тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150-ден 600 мг дейінгі дозасында қолданады.

Препаратты ас ішуге қарамастан қабылдауға болады.

Нейропатиялық ауыру

Емдеуді тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозасынан бастайды. Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, 3-7 күннен соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттыруға, ал қажет болған жағдайда, тағы 7 күннен соң - тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Эпилепсия

Емдеуді тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозасынан бастайды.

Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттыруға, ал тағы бір аптадан соң – тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Жайылған үрейлі бұзылыс

Препаратты тәулігіне 150-ден 600 мг дейігі дозада екі немесе үш қабылдауға бөліп қолданады. Емдеудің қажеттілігі жүйелі түрде қайтадан қаралып отыруы тиіс.

Емдеуді тәулігіне 150 мг дозасынан бастайды. Пациенттің жекелей жауабына және препараттың көтерімділігіне байланысты, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттырып, тағы бір аптадан соң дозасын тәулігіне 450 мг дейін арттыруға, ал тағы бір аптадан соң - тәулігіне ең жоғары 600 мг дозасына дейін арттыруға болады.

Прегабалинді тоқтату

Егер емдеуді тоқтату қажет болса, оны біртіндеп, қолданылу көрсетіліміне байланыссыз, ең көбі бір апта ішінде жүргізу ұсынылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Прегабалин жүйелі қанағымнан көбінесе өзгермеген күйде бүйрек арқылы шығады. Прегабалиннің клиренсі креатинин клиренсіне тікелей пропорциялы болғандықтан, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын төмендету жекелей тәртіппен, 1-кестеде көрсетілгендей, креатинин клиренсіне (КлКр) қарай жүзеге асырылуы және келесі формула бойынша анықталуы тиіс:

$$\text{КлКр (мл/мин)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{жас шамасы (жас)}] \times \text{дене салмағы (кг)}}{\text{Сарысу креатинині (мкмоль/л)}} \right] (\text{әйелдер үшін} \times 0,85)$$

Прегабалин қан плазмасынан гемодиализдің көмегімен тиімді шығарылады (әр 4 сағат сайын препарат 50 %-ы). Гемодиализ жүргізілетін пациенттерде препараттың тәуліктік дозасын бүйрек функциясын ескере отырып таңдайды. Препараттың тәуліктік дозасына қосымша әр 4 сағат гемодиализден кейін қосымша дозасын тағайындайды (1- кестені қараңыз).

1-кесте. Прегабалиннің дозасын бүйрек функциясына байланысты түзету

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Прегабалиннің жалпы тәуліктік дозасы ¹		Дозалау режимі
	Бастапқы дозасы (мг/тәул.)	Ең жоғары дозасы (мг/тәул.)	
≥ 60	150	600	Тәулігіне 2 рет немесе
≥ 30-дан < 60-қа дейін	75	300	Тәулігіне 2 рет немесе
≥15-тен < 30-ға дейін	25-50	150	Тәулігіне 1 рет немесе
< 15	25	75	Тәулігіне 1 рет
Гемодиализден кейінгі қосымша дозасы (мг)			
	25	100	Бір рет ²

¹Жалпы тәуліктік дозасы (мг/тәул.), қажетті мг/доза мәнін алу үшін дозалау режиміне сәйкес бөлінуі тиіс

² Қосымша доза - бұл бір реттік қосымша дозасы

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

Балалар

Прегабалин 12 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдердегі (12-17 жас шамасындағы) қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Қолда бар деректер «Жағымсыз реакциялар», «Фармакологиялық қасиеттері» бөлімдерінде келтіріледі, бірақ осы деректер бойынша дозалау жөнінде ұсынымдар беру мүмкін емес.

Егде жастағы пациенттер

Бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты, егде жастағы пациенттерге препараттың дозасын төмендету қажет болуы мүмкін.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі

4.4 Айрықша нұсқаулар

Қант диабеті бар пациенттер

Қант диабеті бар, прегабалинді қолданғанда дене салмағының артуы байқалатын кейбір пациенттерге гипогликемиялық препараттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Ангиневроздық ісіну жағдайларын қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы хабарламалар бар. Беттің ісінуі, ауыз айналасының ісінуі немесе жоғарғы тыныс жолдарының ісінуі сияқты ангиеневроздық ісіну симптомдары пайда болған жағдайда, дереу прегабалинді қабылдауды тоқтату керек.

Бас айналу, ұйқышылдық, естен тану, сананың шатасуы және психикалық бұзылыс

Прегабалинмен емдеу бас айналумен және ұйқышылдықпен қатар жүрді, олар егде жастағы пациенттерде байқаусызда жарақаттанулар (құлап қалу) қауіпін жоғарылатуы мүмкін. Препаратты тіркеуден кейін қолдану барысында естен тану, сананың шатасуы және психикалық бұзылыс туралы хабарламалар келіп түскен. Сондықтан, препараттың ықтимал әсерлері өздеріне белгілі болғанша, пациенттер сақтық танытуы керек.

Көрумен байланысты әсерлері

Прегабалинмен ем қабылдаған пациенттердегі бақыланатын зерттеулерде көру айқындығының нашарлауы плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда жиірек байқалды; көп жағдайларда бұл жағымсыз әсері препаратты қолдануды жалғастырған кезде басылған. Офтальмологиялық тексеру жүргізілген клиникалық зерттеулерде, көз көргіштігінің төмендеуі мен көру аясы өзгерістері жағдайларының жиілігі плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, прегабалинді қабылдаған пациенттерде жоғары болды; көз түбі тарапынан болатын өзгерістердің жиілігі плацебо қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде көру ағзасы тарапынан да жағымсыз құбылыстар, соның ішінде, көрмей қалу, анық көрмеу немесе көру жітілігінің басқа өзгерістері анықталды, олардың көпшілігі қысқа мерзімді сипатта болды. Препаратты тоқтату көру тарапынан болатын аталған симптомдардың жоғалуына немесе азаюына алып келуі мүмкін.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды, және кей жағдайларда прегабалинді тоқтату аталған жағымсыз реакцияның қайтымдылығына алып келді.

Эпилепсияға қарсы қатарлас дәрілік препараттарды тоқтату

Прегабалинді эпилепсияға қарсы емге монотерапия ретінде қолдану мақсатында қосқан жағдайда, құрысу ұстамаларын аталған препараттың көмегімен бақылауға алғаннан кейін эпилепсияға қарсы қатарлас препараттардың тоқтатылуы туралы деректер жеткіліксіз.

Тоқтату симптомдары

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзаққа созылған емді тоқтатқаннан кейін кейбір

пациенттерде тоқтату симптомдары байқалған. Физикалық тәуелділікті көрсететін келесі құбылыстар байқалды: ұйқысыздық, бас ауыру, жүрек айнуы, үрейлену, диарея, тұмаутәрізді синдром, күйгелектік, депрессия, ауыру, құрысулар, гипергидроз және бас айналу. Пациентке бұл туралы емдеудің басында хабарлау керек.

Прегабалинді қолдану барысында немесе оны тоқтатқаннан кейін көп ұзамай, эпилепсиялық статус пен ауқымды құрысу ұстамаларын қоса, құрысулар туындауы мүмкін. Прегабалинмен ұзаққа созылған емді тоқтатуға келсек, деректер, тоқтату симптомдарының жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасына тәуелді болуы мүмкін екендігін көрсетеді.

Жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі

Прегабалинді тіркеуден кейінгі кезең кезінде қабылдаған кейбір пациенттерде жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі жағдайлары тіркелді. Ол реакциялар көбінесе, прегабалинді нейропатиялық көрсетілімдер бойынша қолдану кезінде жүрек-қантамыр бұзылулары болған егде жастағы пациенттерде байқалды. Прегабалинді ондай пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Прегабалинді тоқтату реакцияның басылуына алып келуі мүмкін.

Жұлын зақымдануынан болған орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу

Жұлын зақымдануынан болған орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу кезінде жағымсыз реакциялардың жалпы жиілігі, орталық жүйке жүйесі тарапынан болатын жағымсыз реакциялардың жиілігі және әсіресе, ұйқышылдықтың жиілігі жоғарылаған. Бұған, осы ауруды емдеу үшін қажетті қатарлас дәрілік препараттардан (мысалы, түйілуге қарсы препараттар) туындаған аддитивтік әсер түрткі болуы мүмкін. Мұны, прегабалинді аталған ауруды емдеу үшін тағайындаған кезде ескеру керек.

Суицидтік ойлар мен мінез-құлық

Эпилепсияға қарсы препараттарды бірнеше көрсетілім бойынша қабылдап жүрген пациенттерде, суицидтік ойлар мен суицидтік мінез-құлық тіркелген. Эпилепсияға қарсы дәрілік препараттардың рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулерінің мета-анализі де суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың туындау қаупінің аздап жоғарылағанын көрсетті. Бұл қауіптің механизмі белгісіз, және қолжетімді деректер, прегабалинді қолданғанда қауіптің жоғарылауы мүмкіндігін жоққа шығармайды. Осыған байланысты, пациенттер суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілерінің пайда болуына қатысты қадағалауда болуы тиіс, және сәйкесінше емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Пациенттерге (сондай-ақ, пациенттерге күтім жасайтын адамдарға) суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілері пайда болған жағдайда, медициналық көмекке жүгінуді ұсыну керек.

Асқазан-ішек жолының төменгі бөліктері функциясының төмендеуі

Тіркеуден кейінгі кезең ішінде, прегабалин апиындық анальгетиктер сияқты, іш қатуды туындатуы мүмкін дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданылғанда, асқазан-ішек жолының төменгі бөліктері функциясының төмендеуімен байланысты құбылыстар (мысалы, ішектің бітелуі, ішектің салданып бітелуі және іш қату) тіркелді. Прегабалин мен апиындық препараттарды бір мезгілде қолданғанда іш қатуды болдырмауға арналған шараларды қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады (әсіресе, әйел жынысты пациенттерде және егде жастағы пациенттерде).

Апиындармен бір мезгілде қолдану

Прегабалинді апиындармен бірге ОЖЖ тежелу қаупіне байланысты тағайындаған кезде сақ болу ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз). Апиын қабылдаған пациенттер, прегабалинді апиынмен бір мезгілде қабылдаған пациенттер қатысқан «жағдай-бақылау» типті зерттеуде, тек апиын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда өліммен аяқталудың апиынға байланысты жоғары қаупі болды (мүмкіншіліктердің түзетілген қатынасы (МТҚ) 1,68 [95% СА: 1,19–2,36]). Мұндай қауіптің жоғарылауы прегабалиннің төмен дозаларын (≤ 300 мг, МТҚ 1,52 [95% СА: 1,04–2,22]) қолданғанда байқалды, сондай-ақ прегабалиннің жоғары дозаларын қолданғанда қауіптің жоғарылау үрдісі байқалды (> 300 мг, МТҚ 2,51 [95% СА: 1,24–5,06]).

Тиісінше қолданбау, шамадан тыс қолданылу ықтималдылығы және тәуелділік

Препарат тиісінше қолданылмаған, шамадан тыс қолданылған немесе оған тәуелділік жағдайлары туралы хабарланды. Анамнезінде психобелсенді заттардың шамадан тыс қолданылуы бар

пациенттерге прегабалинді сақ болып тағайындау керек, және ондай пациенттерді, препараттың тиісінше қолданылмауы, шамадан тыс қолданылуы мен оған тәуелділіктің симптомдарын (толеранттылықтың дамуы, дозасын арттыру, препаратты іздеуге бағытталған мінез-құлық) анықтау мақсатында қадағалап отыру керек.

Энцефалопатия

Әсіресе, энцефалопатияны туындатуы мүмкін негізгі аурулары бар пациенттерде энцефалопатия жағдайлары туралы хабарланды.

Қосымша заттар бойынша ақпарат

Габалир препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактоза жақпаушылығы, Лаппа лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза мен галактозаның мальабсорбция синдромы сияқты сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар пациенттер бұл ақпаратты ескеруі керек.

Балаларда қолдануға тыйым салынған капсула қабығының құрамындағы понсо 4R (E 124), патенттелген көк V (E 131), гауһарлы қара PN (E 151) бояғыштарының болуына, сондай-ақ прегабалин препараттарын педиатрияда қолдану тәжірибесінің болмауына байланысты препарат 18 жасқа дейінгі балаларға қарсы көрсетілімді.

Габалир, 150 мг, капсулалардың құрамында аллергиялық реакциялар туындатуы мүмкін гауһарлы қара бояғыш бар.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Адамда прегабалин көбінесе өзгермеген күйде несеппен бірге шығатындықтан, метаболизмге өте аз ұшырайды (дозасының < 2 %-ы несеппен бірге метаболиттер түрінде шығады), басқа препараттардың метаболизмін *in vitro* тежемейді және қан плазмасы ақуыздарымен байланыспайды, оның басқа дәрілік препараттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

In vivo зерттеулер және популяциялық фармакокинетикалық талдау

Прегабалин препаратының фенитоинмен, карбамазепинмен, вальпрой қышқылымен, ламотриджинмен, габапентинмен, лоразепаммен, оксикодонмен немесе этанолмен клиникалық тұрғыдан елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесу белгілері анықталған жоқ. Диабетке қарсы пероральді дәрілер, диуретиктер, инсулин, фенобарбитал, тиагабин және топирамат прегабалин препаратының клиренсіне клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейтіні анықталды.

Пероральді контрацептивтер, норэтистерон және/немесе этинилэстрадиол

Прегабалинді пероральді контрацептивтермен, норэтистеронмен және/немесе этинилэстрадиолмен бір мезгілде қолдану аталған заттардың тепе-теңдік жағдайындағы фармакокинетикасына әсер етпейді.

Орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттар

Прегабалин этанол мен лоразепамның әсерлерін күшейтуі мүмкін.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде алынған, прегабалин мен апиындарды және/немесе орталық жүйке жүйесінің басқа депрессанттарын қабылдап жүрген пациенттердегі тыныс алу жеткіліксіздігі мен кома және өлім туралы хабарламалар болды.

Прегабалин оксикодонның, когнитивтік және жалпы моторлық функцияның бұзылуынан болатын әсерін аддитивті күшейтуі мүмкін.

Дәрілермен өзара әрекеттесулері және егде жастағы пациенттер

Егде жастағы еріктілерде фармакодинамикалық өзара әрекеттесулеріне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Дәрілер арасындағы өзара әрекеттесулерді зерттеу тек ересек пациенттердің ғана қатысуымен жүргізілді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Бала тууға қабілетті әйелдер/ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Адам үшін ықтимал қаупі белгісіз болғандықтан, бала тууға қабілетті әйелдерге контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану қажет.

Жүктілік

Прегабалиннің жүкті әйелдерде қолданылуы туралы деректер жеткіліксіз.

Жануарларға жүргізілген зерттеуде препараттың репродуктивті уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Адамдарға ықтимал қауіп белгісіз.

Прегабалин айқын қажеттілігі болмаса, жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс (анасы үшін күтілетін пайдасы ұрық үшін ықтимал қауіпінен асып түсетін жағдайлардан басқасында).

Емшекпен емізу

Прегабалин емшек сүтіне бөлінеді. Прегабалиннің жаңа туған нәрестелерге/сәбилерге әсері белгісіз. Бала емзуді немесе прегабалинмен емдеуді тоқтату туралы шешім сәби үшін емшек емудің артықшылығы мен әйел үшін емдеудің пайдасын ескере отырып қабылдануы тиіс.

Фертильділік

Прегабалиннің әйелдердегі ұрпақ өрбіту функциясына әсері туралы клиникалық деректер жоқ.

Прегабалиннің сперматозоидтардың қозғалғыштығына әсерін бағалау бойынша клиникалық зерттеуде дені сау ер жынысты пациенттер прегабалинді тәулігіне 600 мг дозада қабылдады. 3 ай емінен кейін сперматозоидтардың қозғалғыштығына әсер еткен жоқ.

Ұрғашы егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеу жағымсыз репродукциялық әсерлерді көрсетті. Еркек егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеу репродукциялық функцияға және құрсақағы дамуға жағымсыз әсер етті. Осы нәтижелердің клиникалық маңыздылығы белгісіз (5.3 бөлімін қараңыз).

Прегабалин Көлік құралдарын басқару және басқа механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне шамалы немесе орташа әсер етуі мүмкін. Препарат бас айналумен ұйқышылдықты туындатуы мүмкін, бұл көлік құралдарын басқару және басқа механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттерге Көлік құралдарын басқарудан немесе күрделі техникамен жұмыс істеуден немесе осы дәрілік заттың осындай қызметті орындау қабілетіне әсер ететіні белгілі болғанға дейін басқа да ықтимал қауіпті қызметтен бас тарту ұсынылады.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Прегабалинді зерттеу бойынша клиникалық бағдарламаға прегабалинді қабылдаған 8900-нан астам пациент қатысты, олардың 5600-ден астамы салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын клиникалық зерттеулерге қатысты. Ең көп таралған жағымсыз реакциялар бас айналу және ұйқышылдық болды. Жағымсыз құбылыстар әдетте шамалы немесе орташа айқын болды. Барлық бақыланатын зерттеулерде жағымсыз реакциялардың дамуы салдарынан препаратты тоқтату жиілігі прегабалин қабылдаған пациенттерде 12%-ды және плацебо қабылдаған пациенттерде 5%-ды құрады. Прегабалинді қолдану тобынан ашығарып тастауға әкелетін ең жиі жағымсыз реакциялар бас айналу және ұйқышылдық болды.

Прегабалин препаратын қолдану кезінде біліну жиілігіне қарай келесідегідей жіктелген жағымсыз әсерлер тіркелген: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ -нан және $< 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$) және белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша анықтау мүмкін емес).

Аталған жағымсыз реакциялар негізгі аурумен және/немесе қатарлас дәрілік препараттарды қолданумен байланысты болуы мүмкін.

Жұлынның зақымдануына байланысты орталық нейропатиялық ауырсынуды емдеу кезінде жалпы жағымсыз реакциялар жиілігі, ОЖЖ жағымсыз реакциялары және әсіресе ұйқышылдық (4.4 бөлімін қараңыз) артты.

Өте жиі

- бас айналу, ұйқышылдық, бас ауыру

Жиі

- назофарингит

- тәбеттің жоғарылауы

- эйфория, сананың шатасуы, ашушандық, бағдардан адасу, ұйқысыздық, либидо төмендеуі

- атаксия, қимыл-қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, тремор, дизартрия, амнезия, есте сақтаудың нашарлауы, зейін қоюдың нашарлауы, парестезия, гипестезия, седативті әсер, тепе-теңдіктің

бұзылуы, мәңгіру

- анық көрмеу, диплопия
- вертиго
- құсу, жүрек айну*, іш қату*, диарея*, метеоризм, іштің кебуі, ауыздың құрғауы
- эрекциялық дисфункция
- шеткері ісіну, ісіну, жүріс-тұрыстың бұзылуы, құлау, масаю сезімі, өзін нашар сезіну, қатты қажу
- дене салмағының жоғарылауы
- бұлшықет құрысулары, артралгия, арқаның ауыруы, аяқ-қолдардың ауыруы, омыртқа бағанының мойын бөлігі бұлшықеттерінің түйілуі

Жиі емес

- нейтропения
- аса жоғары сезімталдық*
- анорексия, гипогликемия
- елестеулер, үрей ұстамасы, мазасыздық, үрейлі қозу, депрессия, депрессиялық көңіл-күй, көтеріңкі көңіл-күй, озбырлық*, көңіл-күйдің өзгеруі, өзін өзі танымау, сөз тауып айтуға қиналу, әдеттен тыс түстер көру, либидо жоғарылауы, аноргазмия, апатия
- естен тану, мелшию, миоклонус, естен тану*, психомоторлық аса жоғары белсенділік, дискинезия, постуральді бас айналу, интенциялық тремор, нистагм, когнитивтік бұзылыс, психикалық бұзылыс*, сөйлеу бұзылысы, гипорефлексия, гиперестезия, ашыту сезімі, агевзия, дімкәстану*
- шеткері көрудің жоғалуы, көру бұзылулары, көздің ісінуі, көру аясының ақауы, көз көргіштігінің төмендеуі, көздің ауыруы, астенопия, фотопсия, құрақ көз синдромы, көзжастың шамадан тыс ағуы, көздің тітіркенуі
- гиперакузия
- тахикардия, I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада, синустық брадикардия, жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі*
- гипотензия, гипертензия, ысыну, гиперемия, аяқ-қолдардың мұздауы
- ентігу, мұрыннан қан кету, жөтел, мұрынның бітелуі, ринит, қорылдау, мұрынның шырышты қабығының құрғауы
- гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, сілекейдің көп ағуы, оральді гипестезия
- бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы**
- папулалық бөртпе, есекжем, гипергидроз, қышыну*
- буындардың ісінуі, миалгия, бұлшықет құрысулары, мойынның ауыруы, бұлшықеттердің сіресуі
- несеп тоқтамау, дизурия
- сексуалдық дисфункция, эякуляция іркілуі, дисменорея, сүтбездердің ауыруы
- жайылған ісіну, беттің ісінуі*, кеуденің қысылу сезімі, ауыру, пирексия, шөлдеу, қалтырау, астения
- қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы, тромбоциттер санының азаюы, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, гипокалиемия, дене салмағының азаюы

Сирек

- ангионевроздық ісіну*, аллергиялық реакция*
- дезинфекция
- құрысулар*, паросмия, гипокинезия, дисграфия
- көрмей қалу*, кератит*, осциллопсия, көру тереңдігінің өзгеруі, мидриаз, қитарлық, көру арқылы қабылдаудың қанықтығы
- QT аралығының ұзаруы*, синустық тахикардия, синустық аритмия
- өкпенің ісінуі*, тамақ қысылғандай сезіну
- асцит, панкреатит, тілдің ісінуі*, дисфагия
- сарғаю
- Стивенс-Джонсон синдромы*, суық тер
- рабдомиолиз

- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, олигурия, несеп шықпау*
- аменорея, сүтбездерден бөліністердің шығуы, сүтбездердің үлкеюі, гинекомастия*
- лейкоциттер санының азаюы

Өте сирек

- бауыр функциясының жеткіліксіздігі, гепатит

* Препаратты тіркеуден кейінгі кезеңде қолдану кезінде тіркелген қосымша реакциялар

** Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы және аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы.

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді емдеу тоқтатылғаннан кейін кейбір пациенттерде тоқтату симптомдары байқалды. Келесі реакциялар көрсетілді: ұйқысыздық, бас ауыру, жүрек айну, үрейлену, диарея, тұмауға ұқсас синдром, құрысулар, күйгелектік, депрессия, ауырсыну, гипергидроз және физикалық тәуелділікті айғақтайтын бас айналу. Пациентке бұл туралы емдеудің басында хабарлау керек.

Прегабалинмен ұзақ мерзімді емдеуді тоқтатуға қатысты қолда бар деректер тоқтату симптомдарының пайда болу жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасына байланысты болуы мүмкін екенін айғақтайды.

Бала жасындағы пациенттер

Прегабалиннің бала жасындағы пациенттердегі зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі осындайға ұқсас болды.

Салдарлы жайылған немесе онсыз парциальді құрысулы ұстамасы бар балалар жасындағы пациенттерде төрт зерттеуде байқалған прегабалиннің қауіпсіздік бейіні (4 жастан 16 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 12- апталық зерттеу, n=295; 1 айдан 4 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 14- күндік зерттеу, n=175; препараттың фармакокинетикасын және жағымдылығын бағалау бойынша зерттеу, n = 65; және кейін бақыланатын 1 жылдық ашық зерттеу, n = 54), эпилепсиясы бар ересек пациенттердегі зерттеулерге ұқсас болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 12 апталық зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, пирексия, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, тәбеттің жоғарылауы, дене салмағының артуы және назофарингит болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 14 күндік зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы және пирексия болды (4.2, 5.1 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың (ДП) «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Симптомдары: ұйқышылдық, сананың шатасуы, үрейлі козу, мазасыздық, сирек жағдайларда кома. Сонымен қатар, құрысулар дамыған жағдайлар туралы хабарланды.

Емі: жалпы демеуші ем және қажет болған жағдайда гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа препараттар. Прегабалин. Эпилепсияға қарсы басқа препараттар. Прегабалин.

АТХ коды N03AX16

Габапир препаратының әсер етуші заты гамма-аминмай қышқылының ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексан қышқылы)аналогы - прегабалин болып табылады.

Әсер ету механизмі

Прегабалин орталық жүйке жүйесіндегі потенциал-тәуелді кальций өзекшелерінің қосымша суббірлігімен (α_2 -дельта-белок) байланысады.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Нейропатиялық ауыру

Препараттың тиімділігі диабеттік нейропатия, постгерпестік невралгия және жұлынның зақымдануы кезіндегі зерттеулерде көрсетілді. Нейропатиялық ауырсынуудың басқа түрлерінде тиімділігі зерттелген жоқ.

Прегабалин тәулігіне екі рет дозалау режимімен ұзақтығы 13 аптаға дейін (тәулігіне 2 р.) және тәулігіне үш рет (тәулігіне 3 р.) тәулігіне үш рет дозалау режимімен ұзақтығы 8 аптаға дейін бақыланатын 10 клиникалық зерттеуде тексерілді. Жалпы, тәулігіне 2 р. және тәулігіне 3 р. дозалау режимдерінің қауіпсіздігі мен тиімділігінің бейіндері ұқсас болды.

Шеткері және орталық нейропатиялық ауырсынуға қатысты ұзақтығы 12 аптаға дейінгі клиникалық зерттеулерде ауырсыну көрінісінің азаюы 1-аптада байқалды және барлық емдеу кезеңінде сақталды.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде шеткері нейропатиялық ауырсынуға қатысты прегабалин тобы пациенттерінің 35%-да және плацебо тобы пациенттерінің 18%-да ауырсыну шкаласы бойынша 50%-ға жақсару байқалды. Ұйқышылдық болмаған пациенттердің арасында бұл жақсару прегабалин қабылдаған пациенттердің 33%-да және плацебо қабылдаған пациенттердің 18%-да байқалды. Ұйқышылдық туындаған пациенттер арасында емге оң жауап беру жиілігі прегабалин тобында 48% және плацебо тобында 16% құрады.

Созылмалы орталықтық нейропатиялық ауырсынууды бақыланатын клиникалық зерттеулерде прегабалин тобы пациенттерінің 22%-да және плацебо тобы пациенттерінің 7%-да ауырсыну шкаласы бойынша 50%-ға жақсару байқалды.

Эпилепсия

Қосымша ем

Прегабалин тәулігіне 2 немесе 3 рет дозалау режимімен ұзақтығы 12 апта болатын 3 бақыланатын клиникалық зерттеуде зерттелді. Жалпы, тәулігіне 2 р. және тәулігіне 3 р. дозалау режимдерінің қауіпсіздігі мен тиімділігінің бейіндері ұқсас болды.

Құрысу ұстамаларының жиілігінің төмендеуі 1-аптада байқалды.

Балалар

Прегабалиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі 12 жасқа толмаған бала пациенттер мен жасөспірімдерде эпилепсияны қосымша емдеу дәрісі ретінде анықталған жоқ. Парциальді құрысу ұстамалары бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі ($n = 65$) пациенттер қатысқан фармакокинетикасы және жағымдылығын зерттеуде байқалатын жағымсыз құбылыстар ересектерде байқалатын құбылыстарға ұқсас болды. 4 жастан 16 жасқа дейінгі жастағы 295 баланың қатысуымен жүргізілген 12 апталық плацебо-бақыланатын зерттеудің және парциальді құрысу ұстамаларын емдеу үшін қосымша ем ретінде прегабалиннің тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін 1 айдан 4 жасқа дейінгі 175 баланың қатысуымен жүргізілген 14 күндік плацебо-бақыланатын зерттеудің нәтижелері, сондай-ақ эпилепсиясы бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі 54 бала пациенттің қатысуымен жүргізілген бір жылдық қауіпсіздікті ашық зерттеудің нәтижелері, пирексияның жағымсыз құбылыстары және жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары эпилепсиясы бар ересектердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерге қарағанда жиі байқалғаныны көрсетті (4.2, 4.8 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

12 апталық плацебо-бақыланатын зерттеуде балалар жасындағы пациенттер (4 жастан 16 жасқа дейінгі) 2,5 мг/кг/тәулік дозада (ең көп дегенде 150 мг/тәул.) прегабалин, 10 мг/кг/тәул. дозада прегабалин. (ең көп дегенде 600 мг/тәул.) немесе плацебо қабылдады. Парциальді құрысу ұстамалары жиілігінің бастапқы деңгеймен салыстырғанда кем дегенде 50%-ға азаюы байқалған пациенттердің пайыздық үлесі 10 мг/кг/тәул. дозасында прегабалин тобында 40,6%-ды, ($p = 0,0068$ плацебомен салыстырғанда), 29,1% прегабалин тобында 2,5 мг/кг/тәул. дозада ($p = 0,2600$

плацебомен салыстырғанда) және плацебо тобында 22,6% құрады.

14 апталық плацебо-бақыланатын зерттеуде балалар жасындағы пациенттер (1 айдан 4 жасқа дейінгі) 7 мг/кг/тәулік дозада прегабалин, прегабалин тәулігіне 14 мг/кг дозада немесе плацебо қабылдады. Бастапқы деңгейде және соңғыда 24 сағатта құрысу ұстамаларының медианалық жиілігі 7 мг/кг/тәулік дозасында прегабалин тобында 4,7 және 3,8, прегабалин тобында 14 мг/кг/тәулік дозада 5,4 және 1,4. және тиісінше плацебо тобында 2,9 және 2,3 құрады. Прегабалин тәулігіне 14 мг/кг дозада плацебомен ($p = 0,0223$) салыстырғанда парциальді құрысу ұстамалары туындауының логарифмдік жаңарған жиілігін төмендетті; прегабалин тобында 7 мг/кг/тәулік дозасында плацебомен салыстырғанда жақсару байқалмады.

Монотерапия (диагнозы алғаш қойылған пациенттер)

Прегабалин ұзақтығы 56 апта құрайтын бір бақыланатын клиникалық зерттеуде тәулігіне 2 р. дозалау режимінде зерттелді. Прегабалин құрысу ұстамаларының 6 ай болмауы көрсеткішіне сүйене отырып, ламотриджинмен салыстырғанда тиімділігінің кем емес деңгейіне жеткен жоқ. Прегабалин мен ламотриджин ұқсас қауіпсіз және пациенттерге жағымдылығы жақсы болды.

Жайылған үрейлі бұзылыс

Прегабалин ұзақтығы 4-6 аптаны құрайтын 6 бақыланатын клиникалық зерттеуде, егде жастағы пациенттерде ұзақтығы 8 аптаны құрайтын зерттеуде және қайталану профилактикасының 6-айлық салыстырмалы жасырын фазасы бар қайталанудың алдын алуды ұзақ мерзімді зерттеуде зерделенді.

Гамильтон (НАМ - А) үрейлену шкаласы бойынша ГТР симптомдар айқындылығының азаюы 1 аптада байқалды.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде (ұзақтығы 4-8 апта) прегабалин қабылдаған пациенттердің 52%-да және плацебо қабылдаған 38% - да бастапқы деңгеймен салыстырғанда соңғы нүктеде НАМ-А жалпы көрсеткішінің кемінде 50% жақсарғанын анықтады.

Бақыланатын зерттеулерде прегабалинмен ем қабылдаған пациенттердің көп үлесінде плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда анық көрмеу тіркелген, ол көп жағдайда препаратты қолдануды жалғастыру кезінде кеткен. Бақыланатын клиникалық зерттеулер шеңберінде 3600-ден астам пациентте офтальмологиялық тестілеу (оның ішінде көз көргіштігін анықтау, көру аясын формальді тексеру және қарашық кеңейтілген кезіндегі офтальмоскопия) жүргізілді. Осы пациенттердің арасында көз көргіштігінің төмендеуі прегабалин қабылдаған пациенттердің 6,5%-да және плацебо қабылдаған пациенттердің 4,8%-да байқалды. Көру өрісінің өзгеруі прегабалин қабылдаған пациенттердің 12,4%-да және плацебо қабылдаған пациенттердің 11,7%-да бақыланды. Көз түбі тарапынан өзгерістер прегабалин қабылдаған пациенттердің 1,7%-да және плацебо қабылдаған пациенттердің 2,1%-да байқалды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Прегабалиннің тепе-теңдік күйіндегі фармакокинетикалық көрсеткіштері дені сау адамдарда, эпилепсиясы бар, эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде, және созылмалы ауыруы бар пациенттердікіне ұқсас.

Сіңірілуі

Прегабалин ашқарынға жылдам сіңіріледі. Препараттың қан плазмасындағы концентрациясы, бір рет қолданғанда да, бірнеше рет қолданғанда да бір сағаттан соң ең шыңына жетеді. Прегабалиннің ішке қабылдағандағы биожетімділігі ≥ 90 % құрайды және қабылданған дозасына тәуелді емес. Қайталап қолданғанда тепе-теңдік жағдайына 24-48 сағат ішінде жетеді. Тамақтану прегабалиннің сіңуін нашарлатады. Сонымен қатар C_{max} шамамен 25-30%-ға төмендейді, ал ең жоғары концентрациясына (t_{max}) жету уақыты шамамен 2,5 сағатқа дейін ұзарады. Алайда, прегабалинді тамақпен бірге қолдану оның сіңірілу дәрежесіне клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейді.

Таралуы

Клиникаға дейінгі зерттеулерде прегабалин тышқандардың, егеуқұйрықтардың және маймылдардың гематоэнцефалдық бөгеті арқылы өтетіні көрсетілді. Прегабалин плацента арқылы өтеді және лактация кезеңінде егеуқұйрықтардың сүтінде анықталады. Прегабалиннің

ішке қабылданғаннан кейінгі таралу көлемі шамамен 0,56 л/кг құрайды. Препарат қан плазмасы ақуыздарымен байланыспайды.

Биотрансформациясы

Прегабалин аздап метаболизмге ұшырайды. Радиоактивті таңбамен таңбаланған прегабалиннің дозасын қабылдағаннан кейін, несепте анықталған радиоактивті заттың шамамен 98 %-ы өзгермеген прегабалин болып шықты. Прегабалиннің негізгі метаболиті болып табылатын прегабалиннің N-метилденген туындысының үлесіне, препараттың қабылданған дозасының 0,9 %-ы келеді. Клиникаға дейінгі зерттеулерде R-энантиомерде S-энантиомер прегабалин рацемизациясының болмауы анықталды.

Элиминациясы

Прегабалин жүйелі қанағымнан көбінесе өзгермеген күйде бүйрек арқылы шығады.

Прегабалиннің орташа жартылай шығарылу кезеңі 6,3 сағатты құрайды. Прегабалиннің плазмалық және бүйректік клиренсі креатинин клиренсіне тікелей пропорциялы.

Бүйрек функциясы бұзылған немесе гемодиализдегі пациенттерге препарат дозасын түзету қажет (4.2 бөлімін қараңыз).

Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі

Прегабалиннің ұсынылған тәуліктік дозалары диапазонындағы фармакокинетикасы дозаға тәуелді сипатқа ие. Прегабалин фармакокинетикасының тұраралық ауытқымалылығы төмен (< 20 %). Препараттың бірнеше рет қабылданғандағы фармакокинетикасын, оның бір рет қабылданғандағы фармакокинетикасына қарап болжап айтуға болады. Сондықтан прегабалиннің қан плазмасындағы концентрациясына дәстүрлі мониторинг жүргізу қажет емес.

Жыныс

Клиникалық зерттеулер, прегабалиннің плазмадағы концентрациясына жыныстық ерекшеліктің клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейтіндігін көрсетеді.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Прегабалиннің клиренсі креатинин клиренсіне тікелей пропорциялы. Бұдан өзге, прегабалин қан плазмасынан гемодиализ кезінде тиімді шығарылады (4 сағат гемодиализден кейін прегабалиннің қан плазмасындағы концентрациясы шамамен 50 %-ға азаяды). Өйткені, элиминациясының негізгі жолы бүйрек арқылы шығу болып табылады, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын азайту қажет, ал гемодиализден кейін қосымша дозаларын қабылдау қажет.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде арнайы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Прегабалин елеулі метаболизмге ұшырамайтындықтан және несеппен бірге көбінесе өзгермеген күйде шығатындықтан, бауыр функциясының бұзылуы прегабалиннің қан плазмасындағы концентрациясына елеулі әсер етпейді деп күтіледі.

Бала жасындағы пациенттер

Прегабалиннің фармакокинетикасы эпилепсиясы бар, бала жасындағы пациенттерде (жас топтары: 1 айдан 23 айға дейін, 2 жастан 6 жасқа дейін, 7 жастан 11 жасқа дейін және 12 жастан 16 жасқа дейін) тәулігіне 2,5; 5; 10 және 15 мг/кг дозаларының деңгейінде фармакокинетикасы мен көтерімділігін зерттеуде бағаланды.

Бала жастағы пациенттер прегабалинді ашқарынға пероральді қабылдағаннан кейін, әдетте, қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясына жеткенге дейінгі уақыт барлық жас топтары үшін ұқсас болды және дозасын қолданғаннан кейінгі 0,5 сағаттан 2 сағатқа дейінді құрады.

C_{max} және AUC параметрлерінің мәндері әр жас тобында дозасын арттырған кезде дозасына тәуелді артты. Бала жасындағы, дене салмағы 30 кг дейінгі пациенттердегі AUC мәні, аталған пациенттерде дене салмағы бойынша түзетілетін клиренсінің 43 %-ға артуы себепті, дене салмағы ≥ 30 кг пациенттермен салыстырғанда 30 %-ға аз болды.

6 жасқа дейінгі бала пациенттерде прегабалиннің жартылай шығарылуының терминальді кезеңі орташа алғанда 3 сағаттан 4 сағатқа дейінді, ал 7 жас шамасындағы және одан үлкен балаларда - 4 сағаттан 6 сағатқа дейінді құрайды.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау, креатинин клиренсінің пероральді қабылдағанда прегабалин клиренсінің елеулі ковариатасы болғанын, дене салмағы пероральді қабылдағанда прегабалиннің таралу көлемінің елеулі ковариатасы болғанын, және бұл тәуелділіктер бала жастағы пациенттер популяциясы менересек пациенттер популяциясы үшін ұқсас болғанын көрсетті.

3 айға толмаған пациенттерде прегабалиннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Прегабалиннің клиренсі егделеу жастағыларда төмендеу үрдісіне ие. Прегабалинді пероральді қабылдағандағы клиренсінің бұл төмендеуі креатинин клиренсінің төмендеуімен салыстырылмалы, бұл жас егделігімен байланысты. Жас ұлғаюына байланысты бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерге прегабалиннің дозасын төмендету қажет болуы мүмкін.

Бала емізетін әйелдер

Прегабалиннің әр 12 сағат сайын 150 мг дозадағы (тәуліктік дозасы 300 мг) фармакокинетикасы бала емізетін әйелдерде, босанғаннан кейін кемінде 12 апта өткен соң бағаланды. Лактация прегабалиннің фармакокинетикасына әсер еткен жоқ немесе елеусіз әсер етті. Прегабалин емшек сүтіне анасының қан плазмасындағы тепе-тең концентрациялары мәнінің шамамен 76 %-ын құрайтын тепе-тең концентрациялардың орташа мәнімен бөлінді. Теориялық тұрғыдан прегабалиннің балаға тәулігіне 300 мг немесе ең жоғарғы, тәулігіне 600 мг дозасын қабылдаған әйелдің емшек сүтімен баратын тәуліктік дозасы (сүттің болжамды орташа тұтынылуы: тәулігіне 150 мл/кг) сәйкесінше, тәулігіне 0,31-ден 0,62 мг/кг дейінді құрайды. Бұл есептік дозалары анасы үшін дене салмағына мг/кг есебінен, жалпы тәуліктік дозасының шамамен 7 %-ын құрайды.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жануарларға фармакологиялық қауіпсіздіктің әдеттегі зерттеулерінде прегабалин клиникалық практикада қолданылатын дозалар диапазонында жақсы жақты. Егеуқұйрықтардағы және маймылдардағы көп реттік дозалардың уыттылығын зерттеуде ОЖЖ-ға әсері, оның ішінде гипоактивтілік, гиперактивтілік және атаксия бақыланды. Әдетте кәрі егеуқұйрықтар-альбиностарда бақыланытын көз тор қабығының атрофиясы жағдайларының пайда болу жиілігінің жоғарылауы ең жоғары ұсынылатын клиникалық дозада адамда ≥ 5 есе орташа әсер ету көрсеткіштері кезінде прегабалинді ұзақ уақыт енгізгеннен кейін белгіленді.

Прегабалин тышқандарда, егеуқұйрықтарда немесе үй қояндарында тератогенді әсер етпеді. Егеуқұйрықтардың және үй қояндарының фетальді уыттылығы тек жоғары дозаларда бақыланды, ол адамға әсер ету деңгейінен айтарлықтай жоғары. Прегабалин перинаталдық / босанғаннан кейінгі уыттылық зерттеулерінде егеуқұйрықтар ұрпақтарының дамуына уытты әсер етті, ол адамға қолдану үшін ең жоғары ұсынылған дозаны қабылдағаннан кейін > 2 есе артық.

Еркек және ұрғашы егеуқұйрықтардың фертильділігіне жағымсыз әсері емдік деңгейден елеулі жоғары әсер ету деңгейінде ғана байқалды. Еркектердің репродукциялық ағзаларына және шәуһет параметрлеріне жағымсыз әсерлері қайтымды болды және емдік шамадан асатын әсер ету деңгейінде ғана байқалды немесе еркек егеуқұйрықтардың репродукциялық ағзаларында спонтанды дегенеративті процестермен байланысты болды. Осыған байланысты бұл әсерлер клиникалық маңызы шамалы немесе мүлдем жоқ деп танылды.

In vitro және *in vivo* сынау кешені барысында прегабалиннің геноуыттылық қасиеттері жоқ екендігі анықталды.

Прегабалиннің канцерогенділігін екі жылдық зерттеу егеуқұйрықтар мен тышқандарға жүргізілді. Егеуқұйрықтарда ең жоғары ұсынылған клиникалық дозада тәулігіне 600 мг орташа дозада адамда орташа әсерден 24 есеге дейін артық әсер еткенде ешқандай ісіктер байқалмады. Тышқандарда адамдағы орташа әсерге ұқсас әсер ету деңгейлерінде ісіктердің пайда болу жиілігінің артқаны байқалмады, бірақ жоғары әсер ету деңгейлерінде гемангиосаркома жағдайлар санының артқаны байқалды. Тышқандарда прегабалинмен индукцияланған ісіктердің

пайда болуының геноуытты емес механизмі тромбоциттердің өзгеруін және осыған байланысты эндотелийлік жасушалардың пролиферациясын қамтиды. Қысқамерзімді және ұзақмерзімді шектеулі клиникалық зерттеулер деректері егеуқұйрықтарда немесе адамдарда тромбоциттердің өзгерісі жоқтығын көрсетеді. Адамда препаратты қолдануға байланысты қауіп дәлелдері жоқ. Жас егеуқұйрықтардың уыттылық түрлері ересек егеуқұйрықтарда байқалатын уыттылық түрлерінен сапа бойынша айырмашылығы жоқ. Дегенмен, жас егеуқұйрық дарақтары өте сезімтал болып келеді. Әсердің емдік деңгейі кезінде ОЖЖ тарапынан клиникалық белгілердің айғағы (гиперактивтілік және бруксизм) және бой өсуінің кейбір өзгерістері (дене салмағы өсуінің уақытша бәсеңдеуі) болды. Адамда әсері емдік деңгейден 5 есе артық әсер еткенде эстральді циклге әсер етуі байқалды. Акустикалық реакция шамасының төмендеуі жас егеуқұйрықтарда 1-2 аптадан кейін әсер ету кезінде, адамда емдік әсер ету деңгейінен >2 есе артық болған кезде байқалды. Әсерден кейін тоғыз аптадан соң бұл тиімділігі байқалмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Бір 75 мг капсуланың құрамында:

қосымша заттар: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал, тальк;

капсула қабығының құрамы: желатин, титанның қостотығы (E 171);

150 мг бір капсуланың құрамында:

қосымша заттар: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал, тальк;

капсула қабығының құрамы: желатин, титанның қостотығы (E 171), понсо 4R (E 124), көк патенттелген V (E 131), гауһарлы қара PN (E 151).

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 капсуладан поливинилхлорид үлбірден және мөрі бар лакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Утилизациялауға қойылатын ерекше талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Киевмедпрепарат» ЖАҚ

Украина, 01032, Киев қ., Саксаганский к-сі, 139

тел / факс: +380 44 490 75 22,

электронды мекенжайы: office@kievmedpreparat.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта):

«ГД Фармамед» ЖШС,
Алматы қ., Ходжанов көшесі, 67 ғимарат, т. е. 4а
Тел.: +7 (727) 344-99-05/06
E-mail: Almaty@pharmamed.kz

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№023667

№ ҚР-ДЗ-5№023666

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 22.05.2018

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады <http://www.ndda.kz>