

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «14» июля 2023г.  
№ N065221

## **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 <sup>1</sup>		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 <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 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.

### **Способ применения**

Препарат предназначен только для перорального приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- 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 и меры предосторожности при применении**

#### *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.

#### *Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР)*

Были получены сообщения о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих прегабалин, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные нежелательные реакции представляют угрозу для жизни, в том числе приводят к летальному исходу. Пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и рекомендовать тщательно контролировать их появление. Если признаки и симптомы предполагают развитие тяжелых кожных реакций, следует немедленно прекратить применение прегабалина и при необходимости рассмотреть назначение альтернативного лечения

#### *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 противосудорожных препаратов после достижения контроля над судорожными приступами с помощью прегабалина в ситуации добавления этого препарата к противосудорожной 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. Возникновение симптомов отмены после прекращения применения прегабалина может указывать на зависимость от лекарственного препарата (см. раздел 4.8). Пациенту следует сообщить об этом в начале лечения. В случае необходимости прекращения применения прегабалина его дозу рекомендуется снижать постепенно в течение как минимум 1 недели, независимо от показания для применения препарата (см. раздел 4.2). 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.

#### *Угнетение дыхания*

Были получены сообщения о случаях тяжелого угнетения дыхания в связи с применением прегабалина. Пациенты с нарушениями дыхательной функции, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, одновременно принимающие депрессанты ЦНС, и пожилые пациенты могут подвергаться более высокому риску возникновения данной тяжелой нежелательной реакции. У данных пациентов может потребоваться коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2).

#### *Суицидальное мышление и поведение*

У пациентов, получавших противосудорожные препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных 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 постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших лечение прегабалином, наблюдались случаи суицидального мышления и поведения (см. раздел 4.8). В эпидемиологическом исследовании с использованием дизайна, при котором контролем является сам пациент (сравнение периодов лечения с периодами без лечения у одного пациента), были получены данные об увеличении риска впервые возникшего суицидального поведения и смерти в результате суицида у пациентов, получавших прегабалин. 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 ( $\leq 300$  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*

Прегабалин может вызывать лекарственную зависимость, которая может возникнуть при применении препарата в терапевтических дозах.

Сообщалось о случаях ненадлежащего применения препарата, злоупотребления или зависимости от него. У пациентов со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе может быть повышен риск ненадлежащего применения прегабалина, злоупотребления этим препаратом и зависимости от него, поэтому применять прегабалин у таких пациентов следует с осторожностью. До назначения прегабалина у пациента следует тщательно оценить риск ненадлежащего применения препарата, злоупотребления им и зависимости от него. Пациентов, получающих лечение прегабалином, следует наблюдать на предмет симптомов ненадлежащего применения препарата, злоупотребления им и зависимости от него, таких как развитие толерантности, повышение дозы и поведение, направленное на поиск препарата.

### *Энцефалопатия*

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

### *Женщины, способные к деторождению/контрацепция*

Применение препарата Габалир в первом триместре беременности может вызвать тяжелые врожденные пороки у нерожденного ребенка. Прегабалин не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Женщины, способные к деторождению, во время лечения препаратом должны применять эффективные методы контрацепции.

### *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*

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). Прегабалин может проникать через плаценту у человека.

### *Тяжелые врожденные пороки развития*

Данные из обсервационного исследования в скандинавских странах более 2700 беременных женщин, получавших прегабалин в первом триместре беременности, показали более высокую распространенность тяжелых врожденных пороков развития (ТВПР) в детской популяции (живых или мертворожденных детей), подвергшихся воздействию прегабалина, по сравнению с не подвергавшейся его действию популяцией (5,9 % в сравнении с 4,1 %). Риск ТВПР в детской популяции, подвергшейся воздействию прегабалина в первом триместре, был слегка выше по сравнению с не подвергавшейся его действию популяцией (скорректированный коэффициент распространенности и 95 % доверительный интервал: 1,14 (0,96–1,35)) и по сравнению с популяцией, подвергавшейся воздействию ламотриджина (1,29 (1,01–1,65)) или дулоксетина (1,39 (1,07–1,82)).

Анализы конкретных пороков развития показали более высокие риски развития пороков со стороны нервной системы, органов зрения, ротолицевой расщелины, пороков развития мочевыводящего тракта и половых органов, но значения были очень низкими, а оценки неточными.

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).

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

#### 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)

**Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции при применении ЛС Габапир**

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	Назофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Гиперчувствительность *
Редко	Ангioneвротический отек*, аллергические реакции*
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	
Часто	Повышение аппетита
Нечасто	Анорексия, гипогликемия
<i>Психические расстройства</i>	
Часто	Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница и

Нечасто	снижение либидо Галлюцинации, приступы паники, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, агрессия*, перемены в настроении, деперсонализация, затруднения с подбором слов, тревожные сновидения, повышение
Редко	либидо, аноргазмия и апатия. Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальное мышление
Неизвестно	<i>Лекарственная зависимость*</i>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто Часто	Головокружение, сонливость, головная боль Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность
Нечасто	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*
Редко	Судороги*, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто Нечасто	Нечеткость зрения, диплопия 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
Редко	Потеря зрения*, кератит*, осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Часто Нечасто	Вертиго Гиперакузия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, застойная сердечная недостаточность*
Редко	Удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы жара, гиперемия, похолодание конечностей
<i>Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой носа
Редко	Отек легких* и чувство стеснения в горле



Неизвестно	Угнетение дыхания
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Рвота, тошнота*, запор, диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту
Нечасто	Гастроэзофагенальная рефлюксная болезнь, повышенное слюноотделение, оральная гипестезия
Редко	Асцит, панкреатит, отек языка*, дисфагия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Повышение уровней ферментов печени**
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, повышенная потливость, зуд*
Редко	Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, холодный пот
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Часто	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечности, спазм мышц шейного отдела позвоночника
Нечасто	Опухание суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, ригидность мышц
Редко	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи*
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	
Часто	Эректильная дисфункция
Нечасто	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея, боль в молочных железах
Редко	Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, гинекомастия*
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, отек лица*, чувство стеснения в груди, боль, пирексия, чувство жажды, озноб, астения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Повышение массы тела
Нечасто	Повышение уровня креатинфосфокиназы крови, повышенный уровень глюкозы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышенный уровень креатинина в крови, снижение уровня калия в крови, снижение массы тела
Редко	Снижение количества лейкоцитов

\* 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»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

<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:** Противоэпилептические препараты.

Противоэпилептические 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 ( $\alpha_2$ -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 двух одногодичных открытых исследований безопасности с участием 54 и 431 пациентов детского возраста, соответственно, 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.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании 219 пациентам (в возрасте от 5 до 65 лет, из которых 66 были в возрасте от 5 до 16 лет) с первичными генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) приступами были назначены прегабалин 5 мг/кг/сут (максимум 300 мг/сут), 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) или плацебо в качестве дополнительной терапии. Процент

пациентов, у которых частота приступов ПГТК снизилась по крайней мере на 50%, составил 41,3%, 38,9% и 41,7% для прегабалина 5 мг/ кг/сут, прегабалина 10 мг/кг/сут и плацебо соответственно.

*Моноterapia (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 натоцак. 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 неизменном 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 неизменном 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  $\geq 30$  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 потребоваться 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  $\geq 5$  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 таковыми, 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: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, тальк;  
*состав оболочки капсулы:* желатин, титана диоксид (Е 171);

Одна капсула 150 мг содержит: *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 PN (Е 151).

### **6.2. Несовместимость** Неприменимо.

**6.3 Срок годности** 3 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:+380444907522, электронный адрес: office@kievmedpreparat.com

### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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: 22.05.2018г.

## **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  
2023 ж. «14» шілде  
№ N065221 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 капсула құрамында *белсенді зат* – 75,00 мг прегабалин, құрғақ затқа шаққанда.

Бір 150 мг 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), патенттелген көк V (E 131), бриллиантты қара PN (E 151) – 150 мг доза үшін.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан 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 желатин капсулалар.

Капсула ішінде – ақ немесе ақ дерлік түсті ұнтақ.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

- ересектердегі шеткері және орталық нейропатиялық ауыруды емдеу

- салдарлы жайылумен немесе онсыз парциальді құрысулары бар ересектердегі эпилепсия (қосымша дәрі ретінде).

- ересектердегі жайылған үрейлі бұзылысты емдеу

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### **Дозалау режимі**

Препарат тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150-ден 600 мг дейінгі дозада ішке қолданылады.

Препаратты ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

##### *Нейропатиялық ауыру*

Емдеу тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозадан басталады. Пациенттің жеке жауабына және препараттың жағымдылығына қарай, 3-7 күннен соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін, ал қажет болса, тағы 7 күннен соң тәулігіне ең жоғары 600 мг дозаға дейін арттыруға болады.

##### *Эпилепсия*

Емдеу тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150 мг дозадан басталады. Пациенттің жеке жауабына және препараттың жағымдылығына қарай, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін, ал тағы бір аптадан соң тәулігіне ең жоғары 600 мг дозаға дейін арттыруға болады.

##### *Жайылған үрейлі бұзылыс*

Препарат тәулігіне екі немесе үш қабылдауға бөлінген 150-ден 600 мг дейінгі дозада қолданылады.



Емдеу қажеттілігі жүйелі қайта қаралуы тиіс.

Емдеу тәулігіне 150 мг дозадан басталады. Пациенттің жеке жауабына және препараттың жағымдылығына қарай, бір аптадан соң дозасын тәулігіне 300 мг дейін арттыруға болады, тағы бір аптадан соң дозаны тәулігіне 450 мг дейін, ал тағы бір аптадан соң тәулігіне ең жоғары 600 мг дозаға дейін арттыруға болады.

*Прегабалинді тоқтату*

Егер емдеуді тоқтату қажет болса, қолдану көрсетіліміне байланыссыз, оны біртіндеп, ең кемі бір апта ішінде жасау ұсынылады.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Прегабалин жүйелі қан ағымынан көбінесе өзгеріссіз күйде бүйрекпен шығарылады. Прегабалин клиренсі креатинин клиренсіне тура пропорционал болғандықтан, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны төмендету жеке тәртіппен, 1 кестеде көрсетілгендей, креатинин клиренсі (КлКр) бойынша жүзеге асырылуы және келесі формула бойынша анықталуы тиіс:

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

Прегабалин қан плазмасынан гемодиализ арқылы тиімді шығарылады (4 сағат өткен соң препараттың 50%-ы). Гемодиализ алатын пациенттерде препараттың тәуліктік дозасы бүйрек функциясының ескерілуімен таңдалады. Препараттың тәуліктік дозасын толықтыруға гемодиализдің әр 4 сағаты өткен соң қосымша доза тағайындалады (1 кестені қараңыз).

### **1 кесте. Прегабалин дозасын бүйрек функциясына байланысты түзету**

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Прегабалиннің жалпы тәуліктік дозасы <sup>1</sup>		Дозалау режимі
	Бастапқы доза (мг/тәул.)	Ең жоғары доза (мг/тәул.)	
≥ 60	150	600	2 р./тәул. немесе 3 р./тәул.
≥ 30-дан < 60-қа дейін	75	300	2 р./тәул. немесе 3 р./тәул.
≥ 15-тен < 30 дейін	25-50	150	1 р./тәул. немесе 2 р./тәул.
< 15	25	75	1 р./тәул.
Гемодиализден кейінгі қосымша доза (мг)			
	25	100	Бір рет <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Қосымша доза - бұл бір реттік қосымша дозасы.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Балалар*

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

*Егде жастағы пациенттер*

Бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты егде жастағы пациенттерге препарат дозасын

төмендету қажет болуы мүмкін.

### **Қолдану тәсілі**

Препарат тек пероральді қолдануға арналған. Препаратты ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

### **4.2 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- балалар және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі

### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтану шаралары**

#### *Қант диабеті бар пациенттер*

Прегабалинді қолдану кезінде дене салмағының артуы байқалатын қант диабеті бар кейбір пациенттерге гипогликемиялық препараттар дозасын түзету керек болуы мүмкін.

#### *Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Ангионевроздық ісіну жағдайларын қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы хабарламалар бар. Бет ісінуі, ауыз айналасының ісінуі немесе жоғарғы тыныс жолдарының ісінуі сияқты ангионевроздық ісіну симптомдары пайда болғанда дереу прегабалин қабылдауды тоқтату керек.

#### *Терінің ауыр жағымсыз реакциялары (ТАЖР)*

Құрамында прегабалин бар дәрілік препараттарды қолданумен байланысты, Стивенс-Джонсон синдромын, уытты эпидермалық некролизді қоса, терінің ауыр жағымсыз реакцияларының дамуы туралы хабарламалар алынды. Аталған жағымсыз реакциялар өмірге қатер төндіреді, оның ішінде өліммен аяқталуға әкеледі. Пациенттерді терінің ауыр реакцияларының белгілері мен симптомдарынан хабарландыру керек және олардың пайда болуын мұқият бақылауға кеңес беріледі. Егер белгілер мен симптомдар терінің ауыр реакцияларының дамуын көрсетсе, прегабалин қолдануды дереу тоқтату, ал қажет болса, баламалы ем тағайындауды қарастыру керек.

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

Прегабалинмен емдеу егде жастағы пациенттерде кездейсоқ жарақаттану (кұлап қалу) қаупін арттыруы мүмкін бас айналумен және ұйқышылдықпен қатар жүрді. Препаратты тіркеуден кейін қолдану барысында естен тану, сананың шатасуы және психикалық бұзылыс туралы хабарламалар келіп түсті. Сондықтан препараттың ықтималды әсерлері өздеріне белгілі болғанша пациенттер сақтық шарасын қадағалау керек.

#### *Көрумен байланысты әсерлері*

Прегабалинмен ем қабылдаған пациенттердегі бақыланатын зерттеулерде анық көру қабілетінің нашарлауы, плацебо алған пациенттерге қарағанда, жиірек байқалды; көпшілік жағдайларда бұл жағымсыз әсері препаратты қолдануды жалғастырғанда басылды. Офтальмологиялық тексеру өткізілген клиникалық зерттеулерде көру өткірлігі төмендеген және көру өрісі өзгерген жағдайлар жиілігі, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, прегабалинді қабылдаған пациенттерде жоғары болды; көз түбі тарапынан болатын өзгерістер жиілігі плацебо қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде көру мүшесі тарапынан да жағымсыз құбылыстар, оның ішінде көрмей қалу, анық көрмеу немесе көру өткірлігінің басқа өзгерістері тіркелді, олардың көпшілігі қысқа мерзімді сипатта болды. Препаратты тоқтату көру тарапынан осы симптомдардың жоғалуына немесе азаюына алып келуі мүмкін.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек жеткіліксіздігінің жағдайлары хабарланды және кейбір жағдайларда прегабалинді тоқтату аталған жағымсыз реакцияның қайтымдылығына алып келді.

*Эпилепсияға қарсы қатарлас дәрілік препараттарды тоқтату*

Осы препарат эпилепсияға қарсы емге оны монотерапия ретінде қолдану мақсатында қосылған жағдайда прегабалин көмегімен құрысу ұстамаларының бақылануына жетуден кейін эпилепсияға қарсы қатарлас препараттардың тоқтатылуы туралы жеткіліксіз деректер бар.

#### *Тоқтату симптомдары*

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзақ уақыт емдеуді тоқтатудан кейін кейбір пациенттерде тоқтату симптомдары байқалды. Физикалық тәуелділікті айғақтайтын келесі құбылыстар: ұйқысыздық, бас ауыру, жүрек айну, үрей, диарея, тұмау тәрізді синдром, күйгелектік, депрессия, ауырсыну, құрысулар, гипергидроз және бас айналу байқалды. Прегабалин қолдануды тоқтатудан кейін тоқтату симптомдарының туындауы дәрілік препаратқа тәуелділікті көрсетуі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Пациентке бұл туралы емдеудің басында мәлімдеу керек. Прегабалин қолдануды тоқтату қажет болған жағдайда, препаратты қолдануға арналған көрсетілімдерге қарамастан, кем дегенде, 1 апта ішінде оның дозасын біртіндеп төмендету ұсынылады (4.2 бөлімін қараңыз). Прегабалинді қолдану барысында немесе оны тоқтатудан кейін тез арада, эпилепсиялық статус пен ауқымды құрысу ұстамаларын қоса, құрысулар туындауы мүмкін. Прегабалинмен ұзаққа созылған емдеуді тоқтатуға қатысты деректер тоқтату симптомдарының жиілігі мен ауырлығы препарат дозасына байланысты болуы мүмкін екенін айғақтайды.

#### *Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі*

Прегабалинді тіркеуден кейінгі кезең ішінде қабылдаған кейбір пациенттерде жүректің созылмалы жеткіліксіздігінің жағдайлары тіркелді. Бұл реакциялар көбінесе прегабалинді нейропатиялық көрсетілімдер бойынша қолдану кезінде жүрек-қантамыр бұзылуларымен егде жастағы пациенттерде байқалды. Прегабалинді ондай пациенттерде абайлап қолдану керек. Прегабалинді тоқтату реакцияның басылуына әкелуі мүмкін.

#### *Жұлын-ми зақымдануынан болған орталық нейропатиялық ауыруды емдеу*

Жұлын-ми зақымдануынан болған орталық нейропатиялық ауыруды емдеу кезінде жағымсыз реакциялардың жалпы жиілігі, орталық жүйке жүйесі тарапынан болатын жағымсыз реакциялар жиілігі және әсіресе ұйқышылдық жиілігі жоғарылады. Бұл осы ауруды емдеу үшін қажетті қатарлас дәрілік препараттардан (мысалы, түйілуге қарсы препараттар) туындаған аддитивтік әсер себебінен болуы мүмкін. Ол прегабалинді аталған ауруды емдеу үшін тағайындағанда ескерілу керек.

#### *Тыныс тарылуы*

Прегабалинді қолданумен байланысты тыныстың ауыр тарылуы жағдайлары жөнінде хабарламалар алынды. ОЖЖ депрессанттарын бір мезгілде қабылдап жүрген тыныс алу функциясының бұзылулары, респираторлық немесе неврологиялық аурулары, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер мен егде жастағы пациенттер осы ауыр жағымсыз реакцияның өте жоғары туындау қаупіне ұшырауы мүмкін. Аталған пациенттерде препарат дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.2 бөлімін қараңыз).

#### *Суицидтік ойлау және мінез-құлық*

Эпилепсияға қарсы препараттарды бірнеше көрсетілім бойынша қабылдаған пациенттерде суицидтік ойлар мен мінез-құлық тіркелді. Эпилепсияға қарсы дәрілік препараттардың рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулеріне жасалған мета-талдау да суицидтік ойлар мен суицидтік мінез-құлық туындау қаупінің аздап артуын көріністеді. Бұл қауіп механизмі белгісіз, ал қолжетімді деректер прегабалинді қолданғанда қауіптің арту мүмкіндігін жоққа шығармайды. Маркетингтен кейінгі кезеңде прегабалинмен ем қабылдаған пациенттерде суицидтік ойлау мен мінез-құлық жағдайлары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттің өзі бақылаушы болатын дизайн (бір пациенттегі емдеу кезеңдерін емдеу жүргізілмеген кезеңдермен салыстыру) пайдаланылған эпидемиологиялық зерттеуде прегабалин қабылдаған пациенттерде суицид нәтижесінде алғаш туындаған суицидтік мінез-құлық пен өлім қаупінің артуы туралы деректер алынды. Осыған байланысты, пациенттер суицидтік ойлау мен мінез-құлық белгілерінің пайда болуы тұрғысынан қадағалауда болуы тиіс және тиісті емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Пациенттерге (сондай-ақ, пациенттерге күтім жасайтын тұлғаларға) суицидтік ойлау немесе мінез-құлық белгілері пайда болған жағдайда медициналық жәрдемге жүгінуге кеңес беру керек.

#### *Асқазан-ішек жолының төменгі бөлімдері функциясының төмендеуі*

Тіркеуден кейінгі кезең ішінде прегабалин апиынды анальгетиктер сияқты іш қатуға түрткі болуы мүмкін дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданылғанда асқазан-ішек жолының төменгі

бөлімдері функциясының төмендеуімен байланысты құбылыстар (мысалы, ішек бітелісі, салданған ішек бітелісі және іш қату) тіркелді. Прегабалин мен апиынды препараттарды бір мезгілде қолдану кезінде іш қатуды болдырмау шараларын қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады (әсіресе, әйел жынысты пациенттерде және егде жастағы пациенттерде).

*Апиындармен бір мезгілде қолдану*

Прегабалин апиындармен бірге тағайындалғанда ОЖЖ бәсеңдеу қаупі себепті сақ болуға кеңес беріледі (4.5 бөлімін қараңыз). Апиындар алған пациенттер, прегабалинді апиындармен бір мезгілде қабылдаған пациенттер қатысқан «жағдай-бақылау» типтес зерттеуде, тек апиындар алған пациенттермен салыстырғанда, апиындармен байланысты өліммен аяқталу қаупі жоғары болды (мүмкіндіктердің түзетілген қатынасы (МТҚ) 1,68 [95% СА: 1,19 – 2,36]). Осындай қауіп артуы прегабалиннің төмен дозаларын ( $\leq 300$  мг, МТҚ 1,52 [95% СА: 1,04 – 2,22]) қолдану кезінде байқалды, сондай-ақ прегабалиннің өте жоғары дозаларын қолданғанда қауіптің арту үрдісі байқалды ( $> 300$  мг, МТҚ 2,51 [95% СА: 1,24 – 5,06]).

*Талапқа сай емес қолдану, ықтималды шамадан тыс тұтыну және тәуелділік*

Прегабалин препаратты емдік дозаларда қолдану кезінде пайда болуы мүмкін дәрілік тәуелділікті тудыруы мүмкін.

Препаратты талапқа сай емес қолдану, шамадан тыс тұтыну немесе оған тәуелділік жағдайлары жөнінде хабарланды. Анамнезінде психобелсенді заттарды шамадан тыс тұтынуы болған пациенттерде прегабалинді талапқа сай емес қолдану, осы препаратты шамадан тыс тұтыну немесе оған тәуелдену қаупі жоғары болуы мүмкін, сондықтан ондай пациенттерде прегабалин абайлап қолданылу керек. Прегабалинмен емделіп жүрген пациенттерді төзімділіктің дамуы, дозасын арттыру және препаратты іздеуге бағытталған мінез-құлық сияқты препаратты талапқа сай емес қолдану, оны шамадан тыс тұтыну немесе оған тәуелдену симптомдары тұрғысынан қадағалау керек.

*Энцефалопатия*

Көбінесе энцефалопатияға әкелуі мүмкін негізгі аурулары бар пациенттерде энцефалопатия жағдайлары мәлімделді.

*Бала тууға қабілетті әйелдер/контрацепция*

Габалир препаратын жүктіліктің бірінші триместрінде қолдану әлі дүниеге келмеген сәбиде туа біткен ауыр ақауларды туғызуы мүмкін. Прегабалинді, ана үшін күтілетін пайдасы шаранаға төнуі мүмкін қауіптен айқын асып кететін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды. Бала тууға қабілетті әйелдер препаратпен емделу кезінде тиімді контрацепция әдістерін қолдануы тиіс.

*Қосымша заттар туралы ақпарат*

Габалир препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактоза жақпаушылығы, Лаппа лактазалық жеткіліксіздігі немесе глюкоза мен галактоза мальабсорбциясы синдромы сияқты сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар пациенттер осы ақпаратты ескеру керек.

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

Габалир, 150 мг, капсулалар құрамында аллергиялық реакциялар туғызуы мүмкін бриллиантты қара бояғыш бар.

#### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Адамда прегабалин көбінесе өзгеріссіз күйде несеппен шығарылатындықтан, мардымсыз метаболизмге ұшырайды (дозадан  $< 2\%$  метаболиттер түрінде несеппен шығарылады), басқа препараттар метаболизмін *in vitro* тежемейді және қан плазмасының ақуыздарымен байланыспайды, оның басқа дәрілік препараттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

*In vivo зерттеулері және қауымдық фармакокинетикалық талдау*

Прегабалиннің фенитоин, карбамазепин, вальпрой қышқылы, ламотриджин, габапентин, лоразепам, оксикодон немесе этанолмен клиникалық мәнді фармакокинетикалық өзара әрекеттесу белгілері анықталмады. Диабетке қарсы пероральді дәрілер, диуретиктер, инсулин,

фенобарбитал, тиагабин мен топирамат прегабалиннің клиренсіне клиникалық мәнді әсерін көрсетпейтіні анықталды.

*Пероральді контрацептивтер, норэтистерон және/немесе этинилэстрадиол*

Прегабалинді пероральді контрацептивтермен, норэтистерон және/немесе этинилэстрадиолмен бір мезгілде қолдану осы заттардың тепе-тең күйдегі фармакокинетикасына ықпал етпейді.

*Орталық жүйке жүйесіне әсер ететін дәрілік препараттар*

Прегабалин этанол мен лоразепам әсерлерін күшейтуі мүмкін.

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

Прегабалин, сірә, когнитивтік және жалпы моторлық функцияның бұзылуы түрінде болатын оксикодон әсерін аддитивті күшейтеді.

*Дәрілік өзара әрекеттесулері және егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы еріктілерде фармакодинамикалық өзара әрекеттесулерінің арнайы зерттеулері жүргізілмеген. Дәрілер арасындағы өзара әрекеттесу зерттеулері тек ересек пациенттердің ғана қатысуымен жүргізілді.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.**

*Бала тууға қабілетті әйелдер/контрацепция*

Адам үшін ықтимал қаупі белгісіз екендіктен, бала тууға қабілетті әйелдерге тиімді контрацепция әдістерін пайдалану қажет.

*Жүктілік*

Прегабалинді жүкті әйелдерде қолдану жөнінде жеткілікті деректер жоқ.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер препараттың тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығын көрсінестеді (5.3 бөлімін қараңыз). Прегабалин адамда плацента арқылы өтуі мүмкін.

*Туа біткен ауыр даму ақаулары*

Скандинавия елдерінде жүктіліктің бірінші триместрінде прегабалинді қабылдаған 2700-ден астам жүкті әйелдің обсервациялық зерттеуінен алынған деректер прегабалин әсеріне ұшыраған балалар қауымында (тірі немесе өлі туған балалар) туа біткен ауыр даму ақауларының (ТАДА), оның әсеріне ұшырамаған қауыммен салыстырғанда, өте жоғары таралуын көрсетті (4,1%-бен салыстырғанда 5,9%). Бірінші триместрде прегабалин әсеріне ұшыраған балалар қауымындағы ТАДА қаупі, оның әсеріне ұшырамаған қауыммен салыстырғанда, сәл жоғары болды (түзетілген таралу коэффициенті және 95% сенім аралығы: 1,14 (0,96 – 1,35) және ламотриджин (1,29 (1,01 – 1,65)) немесе дулоксетин (1,39 (1,07 – 1,82)) әсеріне ұшыраған қауыммен салыстырғанда).

Нақты даму ақауларының талдаулары жүйке жүйесі, көру мүшелері тарапынан даму ақауларының, ауыз-бет жырығының, несеп шығару жолының және жыныс мүшелерінің даму ақауларының өте жоғары қауіптерін көрсетті, бірақ мәндер өте төмен, ал бағалау дәл емес болды.

Прегабалинді жүктілік кезінде айқын қажеттіліксіз қолдануға болмайды (ана үшін күтілетін пайдасы шараға төнуі мүмкін қауіптен анық асып түсетін жағдайларды қоспағанда).

*Бала емізу*

Прегабалин ана сүтіне бөлінеді. Прегабалиннің жаңа туған нәрестелер/сәбилерге әсері белгісіз. Бала емізуді тоқтату немесе прегабалинмен емдеуді тоқтату шешімі сәби үшін емшекпен қоректенудің артықшылығы мен әйел үшін емнің пайдасын ескере отырып, қабылдануы тиіс.

*Фертильділік*

Прегабалиннің әйелдердің ұрпақ өрбіту функциясына әсер етуі туралы клиникалық деректер жоқ.

Прегабалиннің сперматозоидтар қозғалғыштығына әсері бағаланатын клиникалық зерттеуде дені сау ер жынысты пациенттер прегабалинді 600 мг/тәулік дозада қабылдады. Емнің 3 айынан кейін сперматозоидтар қозғалғыштығына ықпалы болмады.

Ұрғашы егеуқұйрықтардағы фертильділік зерттеуі тұқым өрбіту қабілетіне жағымсыз әсерлерін көрсетті. Еркек егеуқұйрықтардағы фертильділік зерттеуі тұқым өрбіту функциясына және құрсақшілік дамуға қолайсыз әсерін көрсінестеді. Осы нәтижелердің клиникалық маңызы белгісіз (5.3 бөлімін қараңыз).

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Прегабалиннің көлік құралдарын басқару және басқа механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне мардымсыз немесе орташа әсері болуы мүмкін. Препарат бас айналу мен ұйқышылдық тудыруы 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 ету-етпеуі белгілі болатын сәтке дейін басқа аса қауіпті қызметтен бас тартуға кеңес беру керек.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Прегабалинді зерттеу бойынша клиникалық бағдарламаға прегабалинді қабылдаған 8900-ден астам пациент қатысты, оның ішінде 5600-ден астамы салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерге қатысқан. Ең көп таралған жағымсыз реакциялар бас айналу мен ұйқышылдық болды. Жағымсыз құбылыстар, әдетте, мардымсыз немесе орташа айқын болды. Барлық бақыланатын зерттеулерде жағымсыз реакциялардың дамуы салдарынан препаратты тоқтату жиілігі прегабалин қабылдаған пациенттерде 12% және плацебо алған пациенттерде 5% құрады. Прегабалинді қолдану тобынан шығарылуға алып келетін ең көп жиі жағымсыз реакциялар бас айналу мен ұйқышылдық болды.

Прегабалин препараттарын қолдану кезінде олардың көрініс беру жиілігіне қарай келесі үлгіде жіктелген жағымсыз әсерлер тіркелді: *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  $< 1/1000$  дейін), *өте сирек* ( $< 1/10\ 000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер бойынша белгілеу мүмкін емес).

Атап көрсетілген жағымсыз реакциялар негізгі аурумен және/немесе қатарлас дәрілік препараттарды қолданумен де байланысты болуы мүмкін.

Жұлын-ми зақымдануына байланысты орталық нейропатиялық ауруды емдеу кезінде жалпы жағымсыз реакциялар, ОЖЖ жағымсыз реакциялары және әсіресе ұйқышылдық жиілігі жоғарылады (4.4 бөлімін қараңыз).

#### 2 кесте. Габалир ДЗ қолдану кезіндегі жағымсыз дәрілік реакциялар

Жүйе-ағза класы	Жағымсыз дәрілік реакциялар
<i>Инфекциялар және инвазиялар</i>	
Жиі	Назофарингит
<i>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Нейтропения
<i>Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Аса жоғары сезімталдық*
Сирек	Ангионевроздық ісіну*, аллергиялық реакциялар*
<i>Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі	Тәбет артуы
Жиі емес	Анорексия, гипогликемия
<i>Психикалық бұзылыстар</i>	
Жиі	Эйфория күйі, сананың шатасуы, ашушандық, бағдардан жаңылу, ұйқысыздық және либидо төмендеуі
Жиі емес	Елестеулер, үрей ұстамалары, мазасыздық, үрейлі қозу, депрессия, депрессиялық көңіл-күй, көтеріңкі көңіл-күй, озбырлық*, көңіл-күйдің құбылуы, өзін-өзі танымау, сөз тауып айтуға қиналу, үрейлі түстер көру, либидо жоғарылауы, аноргазмия, апатия
Сирек	Ширақтық, суицидтік мінез-құлық, суицидтік ойлау
Белгісіз	<i>Дәріге тәуелділік*</i>
<i>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</i>	

Өте жиі Жиі	Бас айналу, ұйқышылдық, бас ауыру
Жиі емес	Атаксия, қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, тремор, дизартрия, амнезия, жадының нашарлауы, зейін қоюдың бұзылуы, парестезия, гипестезия, тыныштану әсері, тепе-теңдік бұзылуы, мәңгіру
Сирек	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, ашытуды сезіну, агевзия, дімкәстану* Құрысулар*, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм
<i>Көру мүшесі тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі Жиі емес	Анық көрмеу, диплопия
Сирек	Шеткері көру қабілетін жоғалту, көру бұзылуы, көздің ісіп кетуі, көру өрісінің ақауы, көру өткірлігінің төмендеуі, көздің ауыруы, астиопия, фотопсия, құрғақ көз синдромы, көз жасының көп ағуы, көздің тітіркенуі Көрмей қалу*, кератит*, осциллопсия, көру арқылы қабылдау тереңдігінің өзгеруі, мидриаз, қыликөздік, көру арқылы қабылдау қанықтығы
<i>Есту мүшесі тарапынан бұзылулар және құлақ иірінің бұзылулары</i>	
Жиі Жиі емес	Вертиго Гиперакузия
<i>Жүрек тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Тахикардия, I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада, синустық брадикардия, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі*
Сирек	QT аралығының ұзаруы*, синустық тахикардия, синустық аритмия
<i>Тамырлар тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Артериялық гипотензия, артериялық гипертензия, ысынып кету, гиперемия, аяқ-қол мұздауы
<i>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Ентігу, мұрыннан қан кету, жөтел, мұрын бітелуі, ринит, қорылдау, мұрын шырышты қабығының құрғауы
Сирек	Өкпенің ісінуі* және тамақтың қысылу сезімі
Белгісіз	Тыныс тарылуы
<i>Асқазан-ішек тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі	Құсу, жүрек айну*, іш қату*, диарея*, метеоризм, іштің кебуі, ауыз кеберсуі
Жиі емес	Гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, сілекейдің көп ағуы, ауыз гипестезиясы
Сирек	Асцит, панкреатит, тіл ісінуі*, дисфагия
<i>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес	Бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы**
Сирек	Сарғаю
Өте сирек	Бауыр жеткіліксіздігі, гепатит

<i>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес Сирек	Папулездік бөртпе, есекжем, гипергидроз, қышыну*  Уытты эпидермалық некролиз*, Стивенс-Джонсон синдромы*, суық тер
<i>Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі Жиі емес Сирек	Бұлшықеттердің құрысуы, артралгия, арқаның ауыруы, аяқ-қол ауыруы, омыртқа бағанының мойын бөлімі бұлшықеттерінің түйілуі Буындардың ісінуі, миалгия, бұлшықеттер құрысуы, мойынның ауыруы, бұлшықеттер сіресуі Рабдомиолиз
<i>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі емес Сирек	Несепті ұстай алмау, дизурия Бүйрек жеткіліксіздігі, олигурия, несеп іркілісі*
<i>Жыныс мүшелері және сүт безі тарапынан бұзылулар</i>	
Жиі Жиі емес Сирек	Эректильная дисфункция Сексуалдық дисфункция, эякуляция іркілісі, дисменорея, сүт бездерінің ауыруы Аменорея, сүт бездерінен бөліністер, сүт бездерінің үлкеюі, гинекомастия*
<i>Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар</i>	
Жиі Жиі емес	Шеткері ісіну, ісіну, жүріс-тұрыс бұзылуы, құлап қалу, масаю сезімі, нашар хал-ахуал, қатты қажу Жайылған ісіну, беттің ісінуі*, кеуденің қысылу сезімі, ауырсыну, пирексия, шөлдеу, қалтырау, астения
<i>Зертханалық және құралмен тексеру деректері</i>	
Жиі Жиі емес Сирек	Дене салмағының артуы Қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы, тромбоциттер санының азаюы, қандағы креатинин деңгейінің көтерілуі, гипокалиемия, дене салмағының төмендеуі Лейкоциттер санының төмендеуі

\* Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезінде тіркелген қосымша реакциялар

\*\* Аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы және аспаратаминотрансфераза (АСТ) деңгейінің жоғарылауы.

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

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

*Балалар жасындағы пациенттер*

Прегабалиннің балалар жасындағы пациенттердегі зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі бейініне ұқсас болды.

Салдарлы жайылған немесе онсыз парциальді құрысу ұстамалары бар балалар жасындағы пациенттерде төрт зерттеуде (4-тен 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; препарат фармакокинетикасын және жағымдылығын бағалау бойынша зерттеу, n = 65; және кейін бақыланатын 1 жылдық ашық зерттеу, n = 54) байқалған прегабалиннің қауіпсіздік бейіні эпилепсияға шалдыққан ересек пациенттердегі зерттеулерге ұқсас болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 12-апталық зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, пирексия, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, тәбет артуы, дене салмағының артуы және назофарингит болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 14-күндік зерттеуде байқалған ең көп жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы және пирексия болды (4.2, 5.1 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын жүйелі мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

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

<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалану**

*Симптомдары:* ұйқышылдық, сананың шатасуы, үрейлі қозу, мазасыздық, сирек жағдайларда кома. Құрысулар дамыған жағдайлар жөнінде де хабарланды.

*Емдеу:* жалпы демеуші емдеу және қажет болса, гемодиализ.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

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

АТХ коды N03AX16

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

*Әсер ету механизмі*

Прегабалин орталық жүйке жүйесіндегі ықтималды тәуелді кальций өзекшелерінің қосымша суббірлігімен ( $\alpha_2$ -дельта-ақуыз) байланысады.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

*Нейропатиялық ауыру*

Препарат тиімділігі диабеттік нейропатия, герпестен кейінгі невралгия және жұлын-ми зақымдануы кезіндегі зерттеулерде көріністелді. Нейропатиялық ауырудың басқа түрлерінде тиімділігі зерттелмеген.

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

Шеткері және орталық нейропатиялық ауырсынуға қатысты 12 аптаға дейін созылатын клиникалық зерттеулерде ауырсынудың азаюы 1 аптада білінді және бүкіл емдеу кезеңі бойына сақталды.

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

Созылмалы орталықтық нейропатиялық ауырудың бақыланатын клиникалық зерттеулерінде прегабалин тобы пациенттерінің 22%-да және плацебо тобы пациенттерінің 7%-да ауырсыну шкаласы бойынша 50% жақсару білінді.

#### *Эпилепсия*

##### *Қосымша ем*

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

Құрысу ұстамалары жиілігінің төмендеуі 1-ші аптада байқалды.

##### *Балалар*

Прегабалиннің эпилепсияны қосымша емдеу дәрісі ретіндегі тиімділігі мен қауіпсіздігі 12 жасқа толмаған балалар жасындағы пациенттер мен жасөспірімдерде анықталмаған. Парциальді құрысу ұстамалары бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі пациенттер ( $n = 65$ ) қатысқан фармакокинетикасы және жағымдылығы зерттеуінде байқалған жағымсыз құбылыстар ересектерде байқалатын құбылыстарға ұқсас болды. Парциальді құрысу ұстамаларын емдеу үшін қосымша ем ретінде прегабалиннің тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін жүргізілген 4-тен 16 жасқа дейінгі 295 баланың қатысуымен 12-апталық плацебо-бақыланатын зерттеудің және 1 айдан 4 жасқа дейінгі 175 баланың қатысуымен 14-күндік плацебо-бақыланатын зерттеудің нәтижелері, сондай-ақ эпилепсиясы бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі, тиісінше, 54 және 431 балалар жасындағы пациенттің қатысуымен жүргізілген бір жылдық екі ашық қауіпсіздік зерттеуінің нәтижелері пирексияның жанама құбылыстары мен жоғарғы тыныс алу жолдары инфекцияларының, эпилепсияға шалдыққан ересектердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерге қарағанда, жиірек байқалғанын көрсетті (4.2, 4.8 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

12-апталық плацебо-бақыланатын зерттеуде балалар жасындағы пациенттер (4-тен 16 жасқа дейінгі) 2,5 мг/кг/тәулік дозада прегабалин (ең көп дегенде, 150 мг/тәулік), 10 мг/кг/тәулік дозада прегабалин (ең көп дегенде, 600 мг/тәулік) немесе плацебо қабылдады. Парциальді құрысу ұстамалары жиілігінің, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, кем дегенде, 50% азаюы байқалған пациенттердің пайыз үлесі 10 мг/кг/тәулік дозада прегабалин тобында 40,6%, ( $p = 0,0068$ , плацебомен салыстырғанда), 2,5 мг/кг/тәулік дозада прегабалин тобында 29,1% ( $p = 0,2600$ , 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, 14 мг/кг/тәулік дозада прегабалин немесе плацебо қабылдады. Бастапқы деңгейде және түпкілікті тексерілгенде 24 сағат ішіндегі құрысу ұстамаларының медианалық жиілігі 7 мг/кг/тәулік дозадағы прегабалин тобында 4,7 және 3,8, 14 мг/кг/тәулік дозадағы прегабалин тобында 5,4 және 1,4 және, тиісінше, плацебо тобында 2,9 және 2,3 құрады. Прегабалин 14 мг/кг/тәулік дозада, плацебомен салыстырғанда, парциальді құрысу ұстамалары туындауының логарифмдік өзгерген жиілігін төмендетті ( $p = 0,0223$ ); 7 мг/кг/тәулік дозадағы прегабалин тобында, плацебомен салыстырғанда, жақсару байқалмады.

12-апталық плацебо-бақыланатын зерттеуде алғашқы жайылған тонус-клонустық (АЖТК) ұстамалары бар 219 пациентке (5-тен 65 жасқа дейінгі, оның 66-сы 5-тен 16 жасқа дейінгі) қосымша ем ретінде прегабалин 5 мг/кг/тәулік (көп дегенде, 300 мг/тәулік), 10 мг/кг/тәулік (көп дегенде, 600 мг/тәулік) немесе плацебо тағайындалды. АЖТК ұстамаларының жиілігі, кем дегенде, 50% төмендеген пациенттер үлесі, тиісінше, 5 мг/кг/тәулік прегабалин, 10 мг/кг/тәулік прегабалин және плацебо үшін, кем дегенде, 41,3%, 38,9% және 41,7% құрады.

##### *Монотерапия (диагноз алғаш қойылған пациенттер)*

Прегабалин 2 рет/тәулік дозалау режимімен 56 аптаға созылған бір бақыланатын клиникалық зерттеуде зерттелді. Прегабалин 6 ай болмаған құрысу ұстамаларының көрсеткіші бойынша, ламотриджинмен салыстырғанда, кем түспейтін тиімділік деңгейіне жетпеді. Прегабалин мен ламотриджин ұқсас сипатта қауіпсіз және пациенттерге жағымдылығы жақсы болды.

##### *Жайылған үрейлі бұзылыс*

Прегабалин 4-6 аптаға созылған 6 бақыланатын клиникалық зерттеуде, егде жастағы пациенттерде 8 апта жалғасқанын зерттеуде және қайталану профилактикасының 6-айлық салыстырмалы жасырын фазасымен қайталанудың алдын алуға арналған ұзақ мерзімді зерттеуде зерттелді.

Гамильтон (НАМ - А) үрейлену шкаласы бойынша ГТР симптомдары айқындылығының азаюы 1

аптада байқалды.

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

Бақыланатын зерттеулерде прегабалинмен ем қабылдаған пациенттердің көп бөлігінде, плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, анық көрмеу тіркеліп, ол көп жағдайда препарат қолдануды жалғастырғанда қалпына келді. Бақыланатын клиникалық зерттеулер шеңберінде 3600-ден астам пациентте офтальмологиялық тестілеу (оның ішінде көру өткірлігін анықтау, көру өрісін бейресми тексеру және қарашық кеңеюі кезінде офтальмоскопия) өткізілді. Осы пациенттер арасында көру өткірлігінің төмендеуі прегабалин қабылдаған пациенттердің 6,5%-да және плацебо алған пациенттердің 4,8%-да байқалды. Көру өрісінің өзгеруі прегабалин қабылдаған пациенттердің 12,4%-да және плацебо алған пациенттердің 11,7%-да байқалды. Көз түбі тарапынан өзгерістер прегабалин қабылдаған пациенттердің 1,7%-да және плацебо алған пациенттердің 2,1%-да байқалды.

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

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

### *Сіңірілуі*

Прегабалин аш қарынға тез сіңіріледі. Препараттың қан плазмасындағы концентрациясы бір рет қолдану кезінде де, көп рет қолдану кезінде де бір сағаттан соң шыңына жетеді. Прегабалиннің ішке қабылдау кезіндегі биожетімділігі  $\geq 90\%$  құрайды және қабылданған дозаға байланысты емес. Қайталап қолданғанда тепе-теңдік күйіне 24-48 сағат ішінде жетеді. Ас ішу прегабалин сіңуін нашарлатады. Осы орайда  $C_{max}$  шамамен 25-30% төмендейді, ал ең жоғары концентрациясына ( $t_{max}$ ) жету уақыты шамамен 2,5 сағатқа дейін ұзарады. Алайда, прегабалинді ас ішумен қолдану оның сіңу дәрежесіне клиникалық мәнді ықпалын тигізбейді.

### *Таралуы*

Клиникаға дейінгі зерттеулерде прегабалиннің тышқандар, егеуқұйрықтар мен маймылдарда гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтуі көріністелді. Прегабалиннің плацента арқылы өтуі және лактация кезеңінде егеуқұйрықтар сүтінен табылуы анықталды. Прегабалиннің ішке қабылдаудан кейінгі таралу көлемі шамамен 0,56 л/кг құрайды. Препарат қан плазмасы ақуыздарымен байланыспайды.

### *Биотрансформациясы*

Прегабалин мардымсыз метаболизмге ұшырайды. Радиобелсенділік белгісімен таңбаланған прегабалин дозасын қабылдаудан кейін несептен табылатын радиобелсенді заттың 98% жуығы өзгермеген прегабалин түрінде болды. Препараттың қабылданған дозасының 0,9%-ы прегабалиннің негізгі метаболиті болып табылатын прегабалиннің N-метилденген туындысының үлесіне тиеді. Клиникаға дейінгі зерттеулерде R-энантиомердегі прегабалиннің S-энантиомер рацемизациясының болмауы анықталды.

### *Элиминациясы*

Прегабалин жүйелі қан ағымынан көбінесе өзгеріссіз күйде бүйрекпен шығарылады.

Прегабалиннің орташа жартылай шығарылу кезеңі 6,3 сағатқа созылады. Прегабалиннің плазмалық және бүйректік клиренсі креатинин клиренсіне тура пропорционал.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар немесе гемодиализде жүрген пациенттерге препарат дозасын түзету қажет (4.2 бөлімін қараңыз).

### *Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі*

Прегабалиннің ұсынылған тәуелділік дозалар диапазонындағы фармакокинетикасы дозаға тәуелді сипатта болады. Прегабалин фармакокинетикасының жекеше түр аралық ауытқушылығы төмен (< 20%). Препараттың көп рет қабылдау кезіндегі фармакокинетикасын оның бір рет қабылдау кезіндегі фармакокинетикасы бойынша жорамалдауға болады. Сондықтан қан плазмасындағы прегабалин концентрациясына дағдылы ағымда мониторинг өткізу қажет емес.

### *Жынысы*

Клиникалық зерттеулер, плазмадағы прегабалин концентрациясына жыныс ерекшелігінің клиникалық мәнді әсер етпейтінін көрсетеді.

### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Прегабалин клиренсі креатинин клиренсіне тура пропорционал. Бұдан бөлек, прегабалин гемодиализ кезінде қан плазмасынан тиімді шығарылады (4 сағат гемодиализден кейін қан плазмасындағы прегабалин концентрациясы шамамен 50% азаяды). Негізгі элиминация жолы бүйрекпен шығарылу арқылы жүретіндіктен, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозаны азайту талап етіледі, ал гемодиализден кейін қосымша дозаларын қабылдау қажет.

### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде арнайы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілмеген. Прегабалин елеулі метаболизмге ұшырамай әрі көбінесе өзгеріссіз күйде несеппен бөлінетіндіктен, бауыр функциясының бұзылуы қан плазмасындағы прегабалин концентрациясына елеулі әсер етпейді деп күтіледі.

### *Балалар жасындағы пациенттер*

Прегабалин фармакокинетикасы эпилепсияға шалдыққан балалар жасындағы пациенттерде (жас топтары: 1-ден 23 айға дейін, 2-ден 6 жасқа дейін, 7-ден 11 жасқа дейін және 12-ден 16 жасқа дейін) 2,5; 5; 10 және 15 мг/кг/тәулік дозалар деңгейінде фармакокинетикасы мен жағымдылығына жүргізілген зерттеуде бағаланды.

Балалар жасындағы пациенттерде прегабалинді аш қарынға пероральді қабылдаудан кейін, әдетте, қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясына жетуге дейінгі уақыт жас топтарының бәрінде ұқсас болды және дозаны қолданудан кейін 0,5-тен 2 сағатқа дейін созылды.

$C_{max}$  және AUC параметрлерінің мәндері әр жас тобында дозасын арттырғанда дозаға байланысты артты. Дене салмағы 30 кг дейінгі балалар жасындағы пациенттерде AUC мәні, осы пациенттерде дене салмағы бойынша түзетілетін клиренстің 43% артуы себепті, дене салмағы  $\geq 30$  кг пациенттермен салыстырғанда, 30% аз болды.

Балалар жасындағы пациенттерде 6 жасқа дейін прегабалиннің терминалдық жартылай шығарылу кезеңі, орта есеппен, 3-тен 4 сағатқа дейін, ал 7 жастағы және одан үлкен балаларда 4-тен 6 сағатқа дейін созылды.

Қауымдық фармакокинетикалық талдау, пероральді қабылданған прегабалин клиренсінің мәнді ковариатасы креатинин клиренсі болғанын, пероральді қабылданған прегабалиннің таралу көлемінің мәнді ковариатасы дене салмағы болғанын, ал осы тәуелділіктердің балалар жасындағы пациенттер қауымы мен ересек пациенттер қауымы үшін ұқсас болғанын көріністеді.

Прегабалин фармакокинетикасы 3 айға толмаған пациенттерде зерттелмеген.

### *Егде жастағы пациенттер*

Прегабалин клиренсі егделеу жаста төмендеу үрдісін иеленеді. Прегабалинді пероральді қабылдау кезінде клиренстің осылай төмендеуі креатинин клиренсінің төмендеуімен салыстырмалы, бұл жас егделігімен байланысты. Жас ұлғаюына орай бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерге прегабалин дозасын төмендету керек болуы мүмкін.

### *Бала емізетін әйелдер*

Прегабалиннің фармакокинетикасы әр 12 сағат сайын 150 мг дозада (тәуліктік дозасы 300 мг) бала емізетін әйелдерде босанудан кейін, кем дегенде, 12 апта өткен соң бағаланды. Лактация прегабалин фармакокинетикасына әсер етпеді немесе болымсыз әсер етті. Прегабалин анасының қан плазмасындағы тепе-тең концентрациялар мәнінің 76% шамасын құрайтын тепе-тең концентрацияларының орташа мәнімен емшек сүтіне бөлінді. Прегабалиннің 300 мг/тәулік немесе ең жоғарғы 600 мг/тәулік дозасын қабылдап жүрген әйелдің емшек сүтімен сәбиге түсетін теориялық тұрғыдан орташа тәуліктік дозасы (сүттің болжамды орташа тұтынылуы: 150 мл/кг/тәулік), тиісінше, 0,31-ден 0,62 мг/кг/тәулікке дейін құрайды. Осы есептік дозалары анасы үшін дене салмағына мг/кг есебінен жалпы тәуліктік дозасының 7% жуығын құрайды.

## **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Жануарлардағы фармакологиялық қауіпсіздігінің әдеттегі зерттеулерінде клиникалық тәжірибеде пайдаланылған дозалар диапазонында прегабалиннің жағымдылығы жақсы болды. Егеуқұйрықтар мен маймылдардағы көп реттік дозалар уыттылығының зерттеулерінде ОЖЖ-ға әсері, оның ішінде өте төмен белсенділік, аса жоғары белсенділік және атаксия байқалды. Әдетте, кәрі егеуқұйрық-альбиностарда байқалатын торқабық атрофиясы жағдайларының туындау жиілігінің жоғарылауы ең жоғары ұсынылатын клиникалық дозада адамдағы орташа әсерінен  $\geq 5$  есе әсер

ету көрсеткіштерінде прегабалинді ұзақ уақыт енгізуден кейін білінді.

Прегабалин тышқандарда, егеуқұйрықтарда немесе үй қояндарында тератогенді әсер етпеді. Егеуқұйрықтар мен үй қояндарының фетальді уыттануы адамға әсер ету деңгейлерінен едәуір асып кететін жоғары дозаларында ғана байқалды. Перинатальді/ туудан кейінгі уыттылық зерттеулерінде прегабалин адамда қолдануға ұсынылған ең жоғары дозасын қабылдаудан кейінгісінен  $> 2$  есе артық әсерінде егеуқұйрықтар тұқымының дамуына уытты әсерін тудырды.

Еркек және ұрғашы егеуқұйрықтар фертильділігіне жағымсыз әсері емдік деңгейден едәуір шамада асып кететін әсер ету деңгейінде ғана байқалды. Еркектерінің тұқым өрбіту ағзаларына және шәуһет параметрлеріне жағымсыз әсерлері қайтымды болды және емдік деңгейінен едәуір артық әсер ету деңгейінде ғана байқалды немесе еркек егеуқұйрықтардың тұқым өрбіту ағзаларында өздігінен болатын дегенерациялық үдерістермен байланысты болды. Осыған орай, аталған әсерлер болымсыз клиникалық маңызы бар немесе мүлде жоқ деп танылды.

*In vitro* және *in vivo* сынақтарының кешені барысында прегабалиннің гендік уыттылық қасиеттері жоқ екені анықталды.

Прегабалин канцерогенділігінің екі жылдық зерттеуі егеуқұйрықтар мен тышқандарға жүргізілді. Егеуқұйрықтарда ең жоғары ұсынылған 600 мг/тәулік клиникалық дозасында адамдағы орташа әсерінен 24 есеге дейін артық әсер етуі кезінде ешқандай ісіктер байқалмады. Тышқандарда адамдағы орташа әсеріне ұқсас әсер ету деңгейлерінде ісіктердің пайда болу жиілігінің артуы байқалмады, бірақ жоғарырақ әсер ету деңгейлерінде гемангиосаркома жағдайлары санының көбеюі байқалды. Тышқандарда прегабалинмен индукцияланған ісіктер түзілуінің гендік уытсыз механизмі тромбоциттер өзгеруін және сонымен байланысты эндотелий жасушаларының пролиферациясын қамтиды. Қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді шектеулі клиникалық зерттеулер деректері егеуқұйрықтарда немесе адамдарда тромбоциттер өзгерісінің болмауын көрсетеді. Адамда препаратты қолдануға байланысты қауіп дәлелдері жоқ.

Жас егеуқұйрық дарақтарының уыттану түрлері ересек егеуқұйрықтарда байқалатын уыттану түрлерінен сапа жағынан ерекшеленбейді. Дегенмен де, жас егеуқұйрық дарақтары өте сезімтал. Емдік әсер ету деңгейінде ОЖЖ тарапынан клиникалық белгілер айғақтары (аса жоғары белсенділік және бруксизм) және кейбір өсу өзгерістері (дене салмағы өсуінің уақытша бәсеңдеуі) болды. Адамда емдік әсер ету деңгейден 5 есе артық әсер еткенде эстральді циклға ықпалы байқалды. Акустикалық реакция шамасының төмендеуі жас егеуқұйрық дарақтарында адамға емдік әсер ету деңгейінен  $>2$  есе артық әсер етуінде 1-2 апта өткенде байқалды. Әсер етуден кейін тоғыз аптадан соң бұл тиімділігі енді байқалмады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Бір 75 мг капсуланың құрамында: лактоза моногидраты, желатинденген крахмал, тальк;

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

Бір 150 мг капсуланың құрамында: *қосымша заттар:* лактоза моногидраты, желатинделген крахмал, тальк

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

### **6.2. Үйлесімсіздік Қатысты емес.**

### **6.3 Жарамдылық мерзімі 3 жыл.**

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары**

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

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 капсуладан поливинилхлоридті үлбірден және лакталған мөрлі алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада.

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

Жойылуына 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 пошта: [office@kievmedpreparat.com](mailto:office@kievmedpreparat.com)

#### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

«Фармамед СУ» ЖШС, Алматы қ., Қожанов көшесі, 67 ғимарат, т. е. 4а, тел.: +7 (727) 344-99-05/06, e-mail: [Almaty@pharmamed.kz](mailto: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 ж.

#### **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

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