|  |  |
| --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ г.  №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 75 мг, капсулы

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 150 мг, капсулы

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 300 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.

Одна капсула 150 мг содержит

*активное вещество –* прегабалин 150,00 мг.

Одна капсула 300 мг содержит

*активное вещество –* прегабалин 300,00 мг.

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* [СОГЛАСНО НД РК] и приложения 17 Приказа 10

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы

[ОПИСАНИЕ СОГЛАСНО НД РК]

**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 в дозе от 150 до 600 мг в сутки в два или три приема.

*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 неизмененном 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:

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 прегабалина1 | | | Режим дозирования |
|  | Начальная доза (мг/сут.) | | Максимальная доза (мг/сут.) |  |
| > 60 | 150 | | 600 | 2 р./сут. или 3 р./сут. сутки |
| от > 30 до < 60 | 75 | | 300 | 2 р./сут. или 3 р./сут. |
| от >15 до < 30 | 25-50 | | 150 | 1 р./сут. или 2 р./сут. |
| < 15 | 25 | | 75 | 1 р./сут. |
| Дополнительная доза после гемодиализа (мг) | | | | |
|  | 25 | 100 | | Однократно2 |

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

2 Дополнительная доза - это однократная дополнительная доза

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

*Дети*

Безопасность и эффективность препарата [Торговое название] 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 [Торговое название] можно принимать независимо от приема пищи. Препарат [Торговое название] предназначен только для перорального приема.

**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
* беременность и период лактации.

**4.4** **Особые указания**

*Пациенты с сахарным диабетом*

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

*Реакции гиперчувствительности*

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

*Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР*)

При лечении прегабалином были зарегистрированы редкие случаи ТКНР, в том числе синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу. При назначении препарата пациентам следует сообщить о признаках и симптомах кожных реакций и тщательно наблюдать пациентов на предмет их возникновения. При появлении признаков и симптомов, которые указывают на эти реакции, прегабалин следует незамедлительно отменить и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения (при необходимости).

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

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

*Эффекты, связанные со зрением*

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

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

*Почечная недостаточность*

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

*Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов*

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

*Хроническая сердечная недостаточность*

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

*Лечение центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга*

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

*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 противоэпилептические препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных препаратов также продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен. 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.

Пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) необходимо обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления или поведения. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, и следует рассмотреть возможность соответствующего лечения. В случае суицидального мышления и поведения следует рассмотреть возможность отмены прегабалина.

*Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта*

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

*Одновременное применение с опиоидами*

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении прегабалина совместно с опиоидами по причине риска угнетения ЦНС (см. раздел 4.5). В исследовании типа «случай-контроль», в котором участвовали пациенты, получавшие опиоиды, пациенты, получавшие прегабалин одновременно с опиоидами, имели повышенный риск связанного с опиоидами летального исхода по сравнению с пациентами, получавшими только опиоиды (скорректированное отношение шансов (СОШ) 1,68 [95 % ДИ: 1,19–2,36]). Такое повышение риска наблюдалось при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, СОШ 1,52 [95 % ДИ: 1,04–2,22]), и также наблюдалась тенденция к повышению риска при применении более высоких доз прегабалина (> 300 мг, СОШ 2,51 [95 % ДИ: 1,24–5,06]).

*Ненадлежащее применение, потенциальное злоупотребление и зависимость*

Прегабалин может вызывать лекарственную зависимость, которая может возникнуть при применении препарата в терапевтических дозах. Сообщалось о случаях злоупотребления препаратом и его ненадлежащего применения. 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.

*Симптомы отмены*

После прекращения краткосрочного и длительного лечения прегабалином наблюдались симптомы отмены. Были зарегистрированы следующие симптомы: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, 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).

Во время применения прегабалина или вскоре после прекращения его применения могут возникать судороги, в том числе эпилептический статус и большие судорожные припадки.

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

*Энцефалопатия*

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

*Женщины, способные к деторождению/контрацепция*

Применение препарата [Торговое название] 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 (см. раздел 4.6).

*Непереносимость лактозы*

[Торговое название] содержит лактозы моногидрат. Препарат не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

*Содержание натрия*

Одна капсула препарата [Торговое название] содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг). Пациенты, соблюдающие диету с низким содержанием натрия, могут быть проинформированы о том, что этот лекарственный препарат практически не содержит натрия.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Поскольку у человека прегабалин преимущественно выводится в неизмененном 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 препарата [Торговое название] 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 препарата [Торговое название].

*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*

[Торговое название] может усилить эффекты этанола и лоразепама.

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

[Торговое название], 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*

Женщины, способные к деторождению, во время лечения препаратом должны применять эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.4).

*Беременность*

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3).

Было установлено, что прегабалин проникает через плаценту у крыс (см. раздел 5.2). 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.

Препарат [Торговое название] 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**

Препарат [Торговое название] может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. [Торговое название] может вызывать головокружение и сонливость и тем самым влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы со сложными механизмами или осуществления любой другой потенциально опасной деятельности до тех пор, пока не будет выяснено, оказывает ли данный препарат влияние на их способность осуществлять эту деятельность.

**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.

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).

Для классификации частоты возникновения нежелательных явлений были использованы следующие термины: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Дополнительные реакции, зарегистрированные во время пострегистрационного применения препарата, включены в приведенном ниже списке и выделены курсивом.

**Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции при приеме препарата**

[Торговое название]

|  |  |
| --- | --- |
| **Системно-органный класс** | **Нежелательные лекарственные реакции** |
| *Инфекции и инвазии* | |
| Часто | Назофарингит |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| Нечасто | Нейтропения |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Нечасто  Редко | *Гиперчувствительность*  *Ангионевротический отек, аллергические реакции* |
| *Нарушения со стороны метаболизма и питания* | |
| Часто  Нечасто | Повышение аппетита  Анорексия, гипогликемия |
| *Психические расстройства* | |
| Часто  Нечасто  Редко  Неизвестно | Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница и 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  либидо, аноргазмия и апатия.  Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальное мышление  *Лекарственная зависимость* |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Очень часто  Часто  Нечасто  Редко | Головокружение, сонливость, головная боль  Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность  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*  *Судороги*, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | |
| Часто  Нечасто  Редко | Нечеткость зрения, диплопия  Потеря периферического зрения, нарушение зрения, опухание глаза, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение глаз  *Потеря зрения*, *кератит*, осциллопсия, изменение глубины зрительного восприятия, мидриаз, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия |
| *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* | |
| Часто  Нечасто | Вертиго  Гиперакузия |
| *Нарушения со стороны сердца* | |
| Нечасто  Редко | Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, застойная *сердечная недостаточность*  *Удлинение интервала QT*, синусовая тахикардия, синусовая аритмия |
| *Нарушения со стороны сосудов* | |
| Нечасто | Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы жара, гиперемия, похолодание конечностей |
| *Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения* | |
| Нечасто  Редко | Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп, сухость слизистой носа  *Отек легких* и чувство стеснения в горле |
| Неизвестно | Угнетение дыхания |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Часто  Нечасто  Редко | Рвота, *тошнота,* запор, *диарея*, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту  Гастроэзофагенальная рефлюксная болезнь, повышенное слюноотделение, оральная гипестезия  Асцит, панкреатит, *отек языка,* дисфагия |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | |
| Нечасто  Редко  Очень редко | Повышение уровней ферментов печени\*  Желтуха  Печеночная недостаточность, гепатит |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Нечасто  Редко | Папулезная сыпь, крапивница, повышенная потливость, *зуд*  *Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона*, холодный пот |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* | |
| Часто  Нечасто  Редко | Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника  Опухание суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее, ригидность мышц  Рабдомиолиз |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | |
| Нечасто  Редко | Недержание мочи, дизурия  Почечная недостаточность, олигурия, *задержка мочи* |
| *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* | |
| Часто  Нечасто  Редко | Эректильная дисфункция  Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея, боль в молочных железах  Аменорея, выделения из молочных желез, увеличение молочных желез, *гинекомастия* |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | |
| Часто  Нечасто | Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость  Генерализованный отек, *отек лица*, чувство стеснения в груди, боль, пирексия, чувство жажды, озноб, астения |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Часто  Нечасто  Редко | Повышение массы тела  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  Снижение количества лейкоцитов |

\* Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабалином наблюдались симптомы отмены. Были зарегистрированы следующие симптомы: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, нервозность, депрессия, боль, гипергидроз и головокружение. Эти симптомы могут указывать на лекарственную зависимость. 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

*Пациенты детского возраста*

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

Профиль безопасности прегабалина, наблюдавшийся в пяти исследованиях у пациентов детского возраста с парциальными судорожными приступами с 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 2 1-летних открытых исследования последующего наблюдения, n = 54 и n = 431), 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 [Торговое название] является прегабалин - аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота).

*Механизм действия*

Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α2-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) c парциальными судорожными приступами, были аналогичны явлениям, которые наблюдаются у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возраста 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.

*Монотерапия (пациенты с впервые поставленным диагнозом)*

Прегабалин изучался в одном контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с режимом дозирования 2 р./сут. Прегабалин не достигал уровня неменьшей 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 (HAM-A) 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 натощак. Концентрация препарата в плазме крови достигает пика через один час, как при однократном, так и многократном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет > 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 Сmax снижается примерно на 25-30 %, а время достижения максимальной концентрации (tmax) увеличивается приблизительно до 2,5 ч. Однако, применение прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень его всасывания.

*Распределение*

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

*Биотрансформация*

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

*Элиминация*

Прегабалин выводится из системного кровотока преимущественно почками в неизмененном виде.

Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Плазменный и почечный клиренс прегабалина прямо пропорциональны клиренсу креатинина.

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

*Линейность/нелинейность*

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

*Пол*

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

*Нарушение функции почек*

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

*Нарушение функции печени*

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

*Пациенты детского возраста*

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

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

Значения параметров Cmax и AUC увеличивались линейно при увеличении дозы в каждой возрастной группе. Значение AUC у пациентов детского возраста с массой тела до 30 кг было меньше на 30 % по причине увеличенного на 43 % скорректированного по массе тела клиренса у этих пациентов по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

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

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

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

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Кормящие женщины*

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

**5.3. Данные доклинической безопасности**

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

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

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

[согласно НД РК]

**6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

**6.3** **Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

[согласно НД РК]

**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**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: [Заполняется на национальном уровне]

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): [Заполняется на национальном уровне]

**10. Дата пересмотра текста**

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