|  |  |
| --- | --- |
|  | «Қазақстан Республикасы  Денсаулық сақтау министрлігі  Медициналық және фармацевтикалық  бақылау комитеті» РММ төрағасының  20\_\_ ж.«\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ бұйрығымен **БЕКІТІЛГЕН** |

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 75 мг, капсулалар

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 150 мг, капсулалар

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 300 мг, капсулалар

**2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Прегабалин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

75 мг бір капсуланың құрамында

*белсенді зат -* 75,00 мг прегабалин.

150 мг бір капсуланың құрамында

*белсенді зат –*150,00 мг прегабалин.

300 мг бір капсуланың құрамында

*белсенді зат –*300,00 мг прегабалин.

Дәрілік препараттың құрамында болуы ескерілетін қосымша заттар - [ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС]

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

**3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Капсулалар

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

**4.1 Қолданылуы**

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

**4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

**Дозалау режимі**

Препаратты тәулігіне 150-ден 600 мг дейінгі дозасында екі немесе үш қабылдауға бөліп қолданады.

*Нейропатиялық ауырсыну*

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

*Эпилепсия*

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

*Жайылған үрейлі бұзылыс*

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

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

*Прегабалинді тоқтату*

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

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

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

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

**1-кесте. Прегабалиннің дозасын бүйрек функциясына байланысты түзету**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Креатинин клиренсі (мл/мин) | Прегабалиннің жалпы тәуліктік дозасы1 | | | Дозалау режимі |
|  | Бастапқы дозасы (мг/тәул.) | | Ең жоғарғы дозасы (мг/тәул.) |  |
| >60 | 150 | | 600 | Тәулігіне 2 рет немесе тәулігіне 3 рет |
| >30-дан < 60-қа дейін | 75 | | 300 | Тәулігіне 2 рет немесе тәулігіне 3 рет |
| >15-тен <30-ға дейін | 25-50 | | 150 | Тәулігіне 1 рет немесе тәулігіне 2 рет |
| <15 | 25 | | 75 | Тәулігіне 1 рет |
| Гемодиализден кейінгі қосымша дозасы (мг) | | | | |
|  | 25 | 100 | | Бір рет2 |

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

2 Қосымша доза - бұл бір реттік қосымша дозасы

*Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

*Балалар*

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

*Егде жастағы пациенттер*

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

**Қолдану тәсілі**

[Саудалық атауы]препаратын ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады. [Саудалық атауы] препараты тек қана пероральді қабылдауға арналған.

**4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

* белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде аталған кез келген қосымша заттарға жоғары сезімталдық
* тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
* балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер
* жүктілік және лактация кезеңі

**4.4 Айрықша нұсқаулар**

*Қант диабеті бар пациенттер*

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

*Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

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

*Терінің ауыр жағымсыз реакциялары (ТАЖР*)

Прегабалинмен емдегенде өмірге қауіп төндіретін немесе өлімге әкелетін, сирек кездесетін ТАЖР жағдайлары, соның ішінде Стивенс — Джонсон синдромы (СДС) және уытты эпидермиялық некролиз (УЭН) тіркелді. Препаратты тағайындаған кезде пациенттерге тері реакцияларының белгілері мен симптомдары туралы хабарлау керек және пациенттерді олардың пайда болуына мұқият бақылау керек. Егер осы реакциялардың бар екенін көрсететін белгілер мен симптомдар пайда болса, прегабалинді дереу тоқтатып, баламалы ем тағайындауды қарастыру керек (қажет болған жағдайда).

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

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

*Көруге байланысты әсерлері*

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

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

*Бүйрек жеткіліксіздігі*

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

*Эпилепсияға қарсы қатарлас дәрілік препараттарды тоқтату*

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

*Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі*

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

*Жұлын зақымдануынан болған орталықтық нейропатиялық ауыруды емдеу*

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

*Тыныс алудың бәсеңдеуі*

Прегабалинді қолданумен байланысты тыныс алудың бәсеңдеуінің ауыр жағдайлары туралы хабарламалар алынған. Тыныс алу функциясының бұзылулары, респираторлық немесе неврологиялық аурулары, бүйрек жеткіліксіздігі бар, ОЖЖ депрессанттарын бір мезгілде қабылдайтын пациенттер, және егде жастағы пациенттер аталған ауыр жағымсыз реакцияның пайда болу қаупіне көбірек ұшырауы мүмкін. Бұл пациенттерде препараттың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.2 бөлімін қараңыз).

*Суицидтік ойлар мен мінез-құлық*

Эпилепсияға қарсы препараттарды бірнеше көрсетілім бойынша қабылдап жүрген пациенттерде суицидтік ойлар мен суицидтік мінез-құлық тіркелген. Эпилепсияға қарсы дәрілік препараттардың рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулерінің мета-анализі де суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың туындау қаупінің аздап жоғарылағанын көрсетті. Бұл қауіптің механизмі белгісіз. Маркетингтен кейінгі кезеңде прегабалинмен емделген пациенттердесуицидтік ойлар және мінез-құлық жағдайлары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттің өзі бақылау болып табылатын дизайнды қолдана отырып (емдеу кезеңдерін бір пациенттің емделмеген кезеңдерімен салыстыру) жүргізілген эпидемиологиялық зерттеуде прегабалин қабылдаған пациенттерде алғаш туындаған суицидтік мінез-құлық пен суицидтен болатын өлім қаупінің жоғарылағаны туралы мәліметтер алынды.

Пациенттерге (және пациенттерге күтім жасайтын адамдарға) суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілері пайда болған жағдайда, медициналық көмекке жүгінуі керек. Пациенттер суицидтік ойлар мен мінез-құлық белгілерінің пайда болуына қатысты қадағалауда болуы тиіс, және сәйкесінше емдеу мүмкіндігін қарастыру керек. Суицидтік ойлар мен мінез-құлық жағдайында прегабалинді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

*Асқазан-ішек жолының төменгі бөліктері функциясының төмендеуі*

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

*Апиындармен бір мезгілде қолдану*

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

*Тиісінше қолданбау, шамадан тыс қолданылу ықтималдылығы және тәуелділік*

Прегабалин дәрілік тәуелділікті туындатуы мүмкін, бұл препаратты емдік дозаларда қолданғанда пайда болуы мүмкін. Препараттарды шамадан тыс көп пайдалану және оны тиісті түрде қолданбау жағдайлары туралы хабарланды. Анамнезінде психикалық белсенді заттарды шамадан тыс көп пайдаланған пациенттерде прегабалинді тиісті түрде қолданбау, осы препаратты шамадан тыс пайдалану және оған тәуелділік қаупі жоғары болуы мүмкін, сондықтан ондай пациенттерде прегабалинді сақтықпен қолдану керек. Прегабалинді пациентке тағайындағанға дейін препаратты тиісті түрде қолданбау, оны шамадан тыс көп пайдалану және оған тәуелділік қаупін мұқият бағалау керек.

Прегабалинмен емделетін пациенттерді препаратты тиісті түрде қолданбау, оны шамадан тыс көп пайдалану және төзімділіктің дамуы, дозаны арттыру және препаратты іздеуге бағытталған мінез-құлық сияқты препаратқа тәуелділік симптомдарының бар-жоғына бақылау керек.

*Тоқтату симптомдары*

Прегабалинмен қысқа және ұзақ мерзімді емдеуді тоқтатқаннан кейін тоқтату симптомдары байқалды. Келесі симптомдар тіркелді: ұйқысыздық, бас ауыруы, жүрек айну, үрейлілік, диарея, тұмау тәрізді синдром, күйгелектік, депрессия, ауырсыну, құрысулар, гипергидроз және бас айналу. Прегабалинді қолдануды тоқтатқаннан кейін тоқтату симптомдарының пайда болуы дәрілік препаратқа тәуелділікті көрсетуі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Пациентке бұл туралы емдеудің басында хабарлау керек. Прегабалинді қолдануды тоқтату қажет болған жағдайда, препаратты қолдану көрсетіліміне қарамастан, оның дозасын кем дегенде 1 апта бойы біртіндеп төмендету ұсынылады (4.2 бөлімін қараңыз).

Прегабалинді қолданған кезде немесе оны қолдануды тоқтатқаннан кейін көп ұзамай құрысулар пайда болуы мүмкін, соның ішінде эпилепсиялық статус және үлкен құрысу ұстамалары.

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

*Энцефалопатия*

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

*Бала туа алатын әйелдер/контрацепция*

[Саудалық атауы] препаратын жүктіліктің бірінші триместрінде қолдану туылмаған балада ауыр туа біткен ақауларды туындатуы мүмкін. Прегабалинді жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс, анасы үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайлардан басқасында. Препаратпен емдеу кезінде бала туа алатын әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы тиіс (4.6 бөлімін қараңыз).

*Лактоза жақпаушылығы*

[Саудалық атауы] құрамында лактоза моногидраты бар. Препаратты сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Лапп лактазасы жеткіліксіздігі немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы бар науқастарға тағайындамау керек.

*Натрий мөлшері*

[Саудалық атауы] препаратының бір капсуласында 1 ммоль-ден аз натрий (23 мг) бар. Натрий мөлшері аз диетаны ұстанатын пациенттерге бұл дәрілік препарат құрамында іс жүзінде натрий жоқ екенін хабарлауға болады.

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

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

*In vivo зерттеулер және популяциялық фармакокинетикалық талдау*

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

*Пероральді контрацептивтер, норэтистерон және/немесе этинилэстрадиол*

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

*Орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттар*

[Саудалық атауы] этанол мен лоразепамның әсерлерін күшейтуі мүмкін.

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

[Саудалық атауы] оксикодонның, когнитивтік және жалпы моторлық функцияның бұзылуынан болатын әсерін аддитивті күшейтуі мүмкін.

*Дәрілермен өзара әрекеттесулері және егде жастағы пациенттер*

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

**4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.**

*Бала туа алатын әйелдер/контрацепция*

Препаратпен емдеу кезінде бала туа алатын әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

*Жүктілік*

Жануарларға жүргізілген зерттеуде препараттың репродукциялық уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз).

Прегабалиннің егеуқұйрықтардағы плацента арқылы өтетіні анықталды (5.2 бөлімін қараңыз). Прегабалин адамның плацентасы арқылы өтуі мүмкін.

*Ауыр туа біткен даму ақаулары*

Скандинавия елдеріндегі обсервациялық зерттеудің деректері жүктіліктің бірінші триместрінде прегабалин қабылдаған 2700-ден астам жүкті әйел прегабалиннің әсеріне ұшыраған балалар популяциясында (тірі немесе өлі туған балалар) ауыр туа біткен даму ақауларының (АТДА) оның әсеріне ұшырамаған популяциямен салыстырғанда анағұрлым жоғары таралуын көрсетті (4,1% - бен салыстырғанда 5,9%). Бірінші триместрде прегабалиннің әсеріне ұшыраған балалар популяциясындағы АТДА қаупі оның әсеріне ұшырамаған популяциямен салыстырғанда (түзетілген таралу коэффициенті және 95% сенімді аралық: 1,14 (0,96–1,35)) және ламотриджиннің (1,29 (1,01–1,65)) немесе дулоксетиннің әсеріне ұшыраған популяциямен салыстырғанда сәл жоғары болды (1,39 (1,07–1,82)).

Нақты даму ақауларын талдау жүйке жүйесі, көру ағзалары тарапынан болатын даму ақауларының, ауыз-бет жырықтарының, несеп шығару жолдарының және жыныстық ағзалардың даму ақауларының анағұрлым жоғары қауіптерін көрсетті, бірақ мәндері өте төмен болды және бағалау нақты болмады.

[Саудалық атауы] препаратын айқын қажеттілігі болмаса, жүктілік кезінде қолданбаған дұрыс (анасы үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайлардан басқасында).

*Бала емізу*

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

*Фертильділік*

Прегабалиннің әйелдердегі ұрпақ өрбіту функциясына әсері туралы клиникалық деректер жоқ.

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

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

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

[Саудалық атауы] препараты көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне болар-болмас немесе орташа әсер етуі мүмкін. [Саудалық атауы] бас айналу мен ұйқышылдықты туғызуы және сол арқылы көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсерін тигізуі мүмкін. Пациенттерге көлік құралдарын басқарудан, күрделі механизмдермен жұмыс істеуден немесе осы препарат олардың осы қызметті жүзеге асыру қабілетіне әсер ететіндігі-етпейтіндігі анықталғанға дейін кез келген басқа да ықтимал қауіпті қызметті жүзеге асырудан аулақ болу ұсынылады.

**4.8 Жағымсыз реакциялар**

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

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

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

[Жағымсыз құбылыстардың пайда болу жиілігін жіктеу үшін келесі терминдер қолданылды: *өте жиі (≥ 1/10)*, *жиі (≥ 1/100 - < 1/10 дейін)*, *жиі емес (≥ 1/1000 - < 1/100 дейін),сирек (≥ 1/10 000 және < 1/1000), өте сирек (< 1/10 000)* және белгісіз (қолда бар мәліметтер бойынша анықтау мүмкін емес).

Препаратты тіркеуден кейінгі қолдану кезінде тіркелген қосымша реакциялар төмендегі тізімге енгізілген және курсивпен жазылған.

**Кесте 2.** [Саудалық атауы] **препаратын қабылдау кезіндегі жағымсыз дәрілік реакциялар**

|  |  |
| --- | --- |
| **Жүйе мүшелерінің класы** | **Дәрілік заттардың жағымсыз реакциялары** |
| *Инфекциялар мен инвазиялар* | |
| Жиі | Назофарингит |
| *Қан және лимфа жүйесінің бұзылуы* | |
| Жиі емес | Нейтропения |
| *Иммундық жүйенің бұзылуы* | |
| Жиі емес | *Жоғары сезімталдық* |
| Сирек | *Ангионевроздық ісіну,аллергиялық реакциялар* |
| *Метаболикалық және тамақтану бұзылыстары* | |
| Жиі | Тәбеттің жоғарылауы |
| Жиі емес | Анорексия, гипогликемия |
| *Психикалық бұзылулар* | |
| Жиі | Эйфория, сананың шатасуы, ашушаңдық, бағдардан адасу, ұйқысыздық, либидо төмендеуі |
| Жиі емес | Елестеулер, үрей ұстамасы, мазасыздық, үрейлі қозу, депрессия, депрессиялық көңіл-күй, көтеріңкі көңіл-күй, *озбырлық*, көңіл-күйдің өзгеруі, өзін өзі танымау, сөз тауып айтуға қиналу, әдеттен тыс түстер көру, либидо жоғарылауы, аноргазмия, апатия |
| Сирек | Ұстамсыздық, суицидтік мінез-құлық, суицидтік ойлар |
| Белгісіз | *Дәрілік тәуелділік* |
| *Жүйке жүйесінің бұзылыстары* | |
| Өте жиі | Бас айналу, ұйқышылдық, бас ауыру |
| Жиі | Атаксия, қимыл-қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, тремор, дизартрия, амнезия, есте сақтаудың нашарлауы, зейін қоюдың нашарлауы, парестезия, гипестезия, седативті әсер, тепе-теңдіктің бұзылуы, мәңгіру |
| Жиі емес | Естен тану, мелшию, миоклонус, *естен тану*,  психомоторлық аса жоғары белсенділік, дискинезия, постуральді бас айналу, интенциялық тремор, нистагм, когнитивтік бұзылыс, *психикалық бұзылыс*, сөйлеу бұзылысы, гипорефлексия, гиперестезия, ашыту сезімі, агевзия, *дімкәстану* |
| Сирек | *Құрысулар*, паросмия, гипокинезия, дисграфия, паркинсонизм |
| *Көру мүшесінің бұзылуы* | |
| Жиі | Анық көрмеу, диплопия |
| Жиі емес | Шеткері көрудің жоғалуы, көру бұзылулары, көздің ісінуі, көру аясының ақауы, көз көргіштігінің төмендеуі, көздің ауыруы, астенопия, фотопсия, құрақ көз синдромы, көзжастың шамадан тыс ағуы, көздің тітіркенуі |
| Сирек | *Көрмей қалу, кератит,* осциллопсия, көру тереңдігінің өзгеруі, мидриаз, қитарлық, көру арқылы қабылдаудың қанықтығы |
| *Есту және лабиринт бұзылыстары* | |
| Жиі | Вертиго |
| Жиі емес | Гиперакузия |
| *Жүрек бұзылыстары* | |
| Жиі емес | Тахикардия, I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада, синустық брадикардия, *жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі* |
| Сирек | *QT аралығының ұзаруы,* синустық тахикардия, синустық аритмия |
| *Қан тамырларының бұзылуы* | |
| Жиі емес | Гипотензия, гипертензия, ысыну, гиперемия, аяқ-қолдың мұздауы |
| *Тыныс алу, кеуде және медиастинальды бұзылулар* | |
| Жиі емес | Ентігу, мұрыннан қан кету, жөтел, мұрынның бітелуі, ринит, қорылдау, мұрынның шырышты қабығының құрғауы |
| Сирек | *Өкпенің ісінуі,* тамақ қысылғандай сезіну |
| Белгісіз | Тыныс алудың бәсеңдеуі |
| *Асқазан-ішек жолдарының бұзылуы* | |
| Жиі | Құсу, *жүрек айну,* іш қату, диарея, метеоризм, іштің кебуі, ауыздың құрғауы |
| Жиі емес | Гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, сілекейдің көп ағуы, оральді гипестезия |
| Сирек | Асцит, панкреатит, *тілдің ісінуі*, дисфагия |
| *Бауыр және өт жолдарының бұзылуы* | |
| Жиі емес | Бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы\* |
| Сирек | Сарғаю |
| Өте cирек | Бауыр функциясының жеткіліксіздігі, гепатит |
| *Тері және тері астындағы тіндердің бұзылуы* | |
| Жиі емес | Папулалық бөртпе, есекжем, гипергидроз, *қышыну* |
| Сирек | *Уытты эпидермалық некролиз,* *Стивенс-Джонсон синдромы*, суық тер |
| *Тірек-қимыл аппаратының және дәнекер тінінің бұзылуы* | |
| Жиі | Бұлшықет құрысулары, артралгия, арқаның ауыруы, аяқ-қолдың ауыруы, омыртқа бағанының мойын бөлігі бұлшықеттерінің түйілуі |
| Жиі емес | Буындардың ісінуі, миалгия, бұлшықет құрысулары, мойынның ауыруы, бұлшықеттердің сіресуі |
| Сирек | Рабдомиолиз |
| *Бүйрек және зәр шығару жолдарының бұзылуы* | |
| Жиі емес | Несепті ұстай алмау, дизурия |
| Сирек | Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, олигурия, *несеп іркілісі* |
| *Жыныс және сүт бездерінің бұзылуы* | |
| Жиі | Эрекциялық дисфункция |
| Жиі емес | Сексуалдық дисфункция, эякуляция іркілуі, дисменорея, сүтбездердің ауыруы |
| Сирек | Аменорея, сүтбездерден бөліністердің шығуы, сүтбездердің үлкеюі*, гинекомастия* |
| *Инъекция орнындағы жалпы бұзылулар және реакциялар* | |
| Жиі | Шеткері ісіну, ісіну, жүріс-тұрыстың бұзылуы, құлау, масаю сезімі, өзін нашар сезіну, қатты қажу |
| Жиі емес | Жайылған ісіну, *беттің ісінуі,* кеуденің қысылу сезімі, ауыру, пирексия, шөлдеу, қалтырау, астения |
| *Зертханалық және аспаптық мәліметтер* | |
| Жиі | Дене салмағының жоғарылауы |
| Жиі емес | Қандағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы, тромбоциттер санының азаюы, қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, гипокалиемия, дене салмағының азаюы |
| Сирек | Лейкоциттер санының азаюы |

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

Прегабалинмен қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді емдеу тоқтатылғаннан кейін кейбір пациенттерде тоқтату симптомдары байқалды. Келесі симптомдар тіркелді: ұйқысыздық, бас ауыруы, жүрек айну, үрейлілік, диарея, тұмау тәрізді синдром, құрысулар, күйгелектік, депрессия, ауырсыну**,** гипергидроз және бас айналу. Бұл симптомдар дәрілік тәуелділіктің бар екенін көрсетуі мүмкін. Пациентке бұл туралы емдеудің басында хабарлау керек.

Прегабалинмен ұзақ мерзімді емдеуді тоқтатуға қатысты қолда бар деректер тоқтату симптомдарының пайда болу жиілігі мен ауырлығы препараттың дозасына байланысты болуы мүмкін екенін айғақтайды (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

*Балалар жасындағы пациенттер*

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

Салдарлық жайылған немесе онсыз парциальді құрысулы ұстамасы бар балалар жасындағы пациенттерде бес зерттеуде байқалған прегабалиннің қауіпсіздік бейіні (4 жастан 16 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 12‑ апталық зерттеу, n=295; 1 айдан 4 жасқа дейінгі пациенттерде тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау бойынша 14‑ күндік зерттеу, n=175; препараттың фармакокинетикасын және жағымдылығын бағалау бойынша зерттеу, n=65; және кейін бақыланатын 21 жылдық ашық зерттеу, n=54 және n=431), эпилепсиясы бар ересек пациенттердегі зерттеулерде осындайға ұқсас болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 12 апталық зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, пирексия, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, тәбеттің жоғарылауы, дене салмағының артуы және назофарингит болды. Прегабалинмен емдеу кезінде 14 күндік зерттеуде байқалған ең жиі жағымсыз құбылыстар ұйқышылдық, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы және пирексия болды (4.2, 5.1 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

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

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «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. Сонымен қатар, құрысулар дамыған жағдайлар туралы хабарланды.

*Емі*: жалпы демеуші ем және қажет болған жағдайда гемодиализ.

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

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

АТХ коды N03AX16

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

*Әсер ету механизмі*

Прегабалин орталық жүйке жүйесіндегі потенциал-тәуелді кальций өзекшелерінің қосымша суббірлігімен (α2-дельта-ақуыз) байланысады.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

*Нейропатиялық ауырсыну*

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

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

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

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

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

*Эпилепсия*

Қосымша ем

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

Құрысу ұстамаларының жиілігінің төмендеуі 1-аптада байқалды.

*Балалар*

Прегабалиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі 12 жасқа толмаған балалар жасындағы пациенттер мен жасөспірімдерде эпилепсияны қосымша емдеу дәрісі ретінде анықталған жоқ. Парциальді құрысу ұстамалары бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі (n=65) пациенттер қатысқан фармакокинетикасы және жағымдылығын зерттеуде байқалатын жағымсыз құбылыстар ересектерде байқалатын құбылыстарға ұқсас болды. 4 жастан 16 жасқа дейінгі жастағы 295 баланың қатысуымен жүргізілген 12 апталық плацебо-бақыланатын зерттеудің және парциальді құрысу ұстамаларын емдеу үшін қосымша ем ретінде прегабалиннің тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін 1 айдан 4 жасқа дейінгі 175 баланың қатысуымен жүргізілген 14 күндік плацебо-бақыланатын зерттеудің нәтижелері, сондай-ақ эпилепсиясы бар 3 айдан 16 жасқа дейінгі тиісінше 54 және 431 балалар жасындағы пациенттің қатысуымен жүргізілген екі жылдық қауіпсіздікті ашық зерттеудің нәтижелері, пирексияның жағымсыз құбылыстары және жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары эпилепсиясы бар 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 жастан 16 жасқа дейінгі) 2,5 мг/кг/тәулік дозада (ең көп дегенде 150 мг/тәул.) прегабалин, 10 мг/кг/тәул. дозада прегабалин (ең көп дегенде 600 мг/тәул.) немесе плацебо қабылдады. Парциальді құрысу ұстамалары жиілігінің бастапқы деңгеймен салыстырғанда кем дегенде 50%-ға азаюы байқалған пациенттердің пайыздық үлесі 10 мг/кг/тәул дозасында прегабалин тобында 40,6%-ды, (p=0,0068 плацебомен салыстырғанда), 29,1% пегабалин тобында 2,5 мг/кг/тәул. дозада (p=0,2600 плацебомен салыстырғанда) және плацебо тобында 22,6% құрады.

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

12 апталық плацебо-бақыланатын зерттеуде бастапқы жайылған тонусты-клонусты (БЖТК) ұстамалары бар 219 пациентке (5-тен 65 жасқа дейінгі, олардың ішінен 66-сы 5-тен 16 жасқа дейін болды) 5 мг/кг/тәу (ең көбі 300 мг/тәу), 10 мг/кг/тәу (ең көбі 600 мг/тәу) прегабалин немесе плацебо қосымша ем ретінде тағайындалды. БЖТК ұстамаларының жиілігі кем дегенде 50%-ға төмендеген пациенттер пайызы 5 мг/ кг/тәу прегабалин, 10 мг/кг/тәу прегабалин және плацебо үшін сәйкесінше 41,3%, 38,9% және 41,7% құрады.

*Монотерапия (диагнозы алғаш қойылған пациенттер)*

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

*Жайылған үрейлі бұзылыс*

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

Гамильтон (HAM - A) үрейлену шкаласы бойынша ГТР симптомдар айқындылығының азаюы 1 аптада байқалды.

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

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

**5.2 Фармокинетикалық қасиеттері**

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

*Сіңірілуі*

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

*Таралуы*

Клиникаға дейінгі зерттеулерде прегабалин тышқандардың, егеуқұйрықтардың және маймылдардың гематоэнцефалдық бөгеті арқылы өтетіні көрсетілді. Прегабалин плацента арқылы өтеді және лактация кезеңінде егеуқұйрықтардың сүтінде анықталады. Прегабалиннің ішке қабылданғаннан кейінгі таралу көлемі шамамен 0,56 л/кг құрайды. Препарат қан плазмасы ақуыздарымен байланыспайды.

*Биотрансформациясы*

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

*Элиминациясы*

Прегабалин жүйелі қанағымнан көбінесе өзгермеген күйде бүйрек арқылы шығады.

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

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

*Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі*

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

*Жыныс*

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

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

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

*Бауыр функциясының бұзылуы*

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

*Балалар жасындағы пациенттер*

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

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

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

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

Популяциялық фармакокинетикалық талдау, креатинин клиренсінің пероральді қабылдағанда прегабалин клиренсінің елеулі ковариатасы болғанын, дене салмағы пероральді қабылдағанда прегабалиннің таралу көлемінің елеулі ковариатасы болғанын, және бұл тәуелділіктер балалар жасындағы пациенттер популяциясы мен ересек пациенттер популяциясы үшін ұқсас болғанын көрсетті.

3 айға толмаған пациенттерде прегабалиннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

*Егде жастағы пациенттер*

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

*Бала емізетін әйелдер*

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

**5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Жануарларға жүргізілген фармакологиялық қауіпсіздіктің әдеттегі зерттеулерінде прегабалин клиникалық практикада қолданылатын дозалар диапазонында жақсы жақты.  Егеуқұйрықтардағы және маймылдардағы көп реттік дозалардың уыттылығын зерттеуде ОЖЖ-ға әсері, оның ішінде гипоактивтілік, гиперактивтілік және атаксия бақыланды. Әдетте  кәрі альбинос-егеуқұйрықтарда бақыланатын торқабықтың атрофиясы жағдайларының пайда болу жиілігінің жоғарылауын ең жоғары ұсынылатын клиникалық дозада адамда ≥ 5 есе орташа әсер ету көрсеткіштері кезінде прегабалинді ұзақ уақыт енгізгеннен кейін байқады.

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

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

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

Прегабалиннің канцерогенділігін екі жылдық зерттеу егеуқұйрықтар мен тышқандарға жүргізілді. Егеуқұйрықтарда ең жоғарғы ұсынылған клиникалық дозада тәулігіне 600 мг орташа дозада адамда орташа әсерден 24 есеге дейін артық әсер еткенде ешқандай ісіктер байқалмады. Тышқандарда адамдағы орташа әсерге ұқсас әсер ету деңгейлерінде ісіктердің пайда болу жиілігінің артқаны байқалмады, бірақ өте жоғары әсер ету деңгейлерінде гемангиосаркома жағдайлар санының артқаны байқалды. Тышқандарда прегабалинмен индукцияланған ісіктердің пайда болуының геноуытты емес механизмі тромбоциттердің өзгеруін және осыған байланысты эндотелийлік жасушалардың пролиферациясын қамтиды. Қысқамерзімді және ұзақмерзімді шектеулі клиникалық зерттеулер деректері егеуқұйрықтарда немесе адамдарда тромбоциттердің өзгерісі жоқтығын көрсетеді. Адамда препаратты қолдануға байланысты қауіп дәлелдері жоқ.

Жас егеуқұйрық дарақтарының уыттылық түрлері ересек егеуқұйрықтарда байқалатын  уыттылық түрлерінен сапа бойынша айырмашылығы жоқ. Дегенмен, жас егеуқұйрық дарақтары өте сезімтал болып келеді. Әсердің емдік деңгейі кезінде ОЖЖ тарапынан клиникалық белгілердің айғағы (гиперактивтілік және бруксизм) және бой өсуінің  кейбір өзгерістері (дене салмағы өсуінің уақытша бәсеңдеуі) болды. Адамда әсері емдік деңгейден 5 есе артық әсер еткенде эстральді циклге әсер етуі байқалды. Акустикалық реакция шамасының төмендеуі жас егеуқұйрық дарақтарында 1-2 аптадан кейін әсер ету кезінде, адамда емдік әсер ету деңгейінен >2 есе артық болған кезде байқалды. Әсер етуден кейін тоғыз аптадан соң бұл әсер байқалмады.

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

**6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

**6.3 Жарамдылық мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС САҚТАУ ШАРТТАРЫ]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

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

Утилизациялауға қойылатын ерекше талаптар жоқ.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

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

Бірінші тіркеу күні: [Ұлттық деңгейде толтырылады]

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: [Ұлттық деңгейде толтырылады]

**10.Мәтін қайта қаралған күн**

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