

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Прегабалин-Белмед, 75 мг, капсулы.
Прегабалин-Белмед, 150 мг, капсулы.
Прегабалин-Белмед, 300 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Прегабалин-Белмед, 75 мг, капсулы.
1 капсула содержит: *действующее вещество*: прегабалин – 75 мг.

Прегабалин-Белмед, 150 мг, капсулы.
1 капсула содержит: *действующее вещество*: прегабалин – 150 мг.

Прегабалин-Белмед, 300 мг, капсулы.
1 капсула содержит: *действующее вещество*: прегабалин – 300 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.
Прегабалин-Белмед, 75 мг, капсулы.
Капсулы твердые желатиновые белого цвета, № 2.

Прегабалин-Белмед, 150 мг, капсулы.
Капсулы твердые желатиновые белого цвета, № 1.

Прегабалин-Белмед, 300 мг, капсулы.
Капсулы твердые желатиновые белого цвета, № 0.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета. Допускается наличие уплотнения капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Нейропатическая боль

Лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых.

Эпилепсия

В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Генерализованное тревожное расстройство

Для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат назначается в дозе от 150 мг до 600 мг, разделенной на два или три приема.

Нейропатическая боль

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата доза может быть увеличена через 3-7 дней до 300 мг в сутки, а в случае необходимости до максимальной дозы – 600 мг в сутки еще спустя 7 дней.

Эпилепсия

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата доза может быть увеличена через 1 неделю до 300 мг в сутки. Еще через неделю дозу препарата можно повысить до максимальной дозы – 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат назначается в дозе от 150 мг до 600 мг в сутки, разделенной на два или три приема. Необходимость лечения должна регулярно пересматриваться.

Лечение прегабалином можно начинать с дозы 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата доза может быть увеличена до 300 мг в сутки через 1 неделю. На протяжении следующей недели доза может быть повышена до 450 мг в сутки. Еще через неделю дозу препарата можно повысить до максимальной дозы – 600 мг в сутки.

Отмена прегабалина

Согласно современной клинической практике при необходимости отмены прегабалина его дозу рекомендуется снижать постепенно в течение, как минимум, 1 недели, независимо от показаний (см. разделы 4.4 и 4.8).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет экскреции почками в неизмененном виде. Поскольку клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина (см. раздел 5.2), снижение дозы у пациентов с нарушением функции почек должно осуществляться в индивидуальном порядке с учетом клиренса креатинина (Cl_{cr}) (как указано в таблице 1), который определяют по следующей формуле:

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

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа (50 % препарата в течение 4 часов). У пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. В дополнение к суточной дозе препарата сразу после 4-часовой процедуры гемодиализа следует принять дополнительную дозу препарата (см. таблицу 1).

Таблица 1. Коррекция дозы прегабалина в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина (Cl_{cr}) (мл/мин)	Общая суточная доза прегабалина*		Режим дозирования
	Начальная доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
≥ 60	150	600	2 раза/сут или 3 раза/сут
$\geq 30 - < 60$	75	300	2 раза/сут или 3 раза/сут

≥ 15 - < 30	25-50	150	1 раз/сут или 2 раза/сут
< 15	25	75	1 раз/сут
Дополнительная доза после гемодиализа (мг)			
	25	100	Однократная доза**

1 раз/сут – один раз в сутки

2 раза/сут – два раза в сутки

3 раза/сут – три раза в сутки

* Для того, чтобы получить дозу препарата в мг на один прием, общую суточную дозу препарата (мг/сут) необходимо разделить на количество приемов, указанных в колонке режим дозирования.

** Дополнительная доза принимается однократно.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность прегабалина у детей младше 12 лет и подростков (в возрасте 12-17 лет) не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные отражены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако сформулировать конкретные рекомендации по режиму дозирования на данный момент не представляется возможным.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пациентам пожилого возраста может понадобиться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. раздел 5.2).

Способ применения

Препарат Прегабалин-Белмед можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Препарат Прегабалин-Белмед предназначен только для перорального применения.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к прегабалину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с сахарным диабетом

Согласно современной клинической практике, некоторым пациентам с сахарным диабетом в случае повышения массы тела во время применения прегабалина, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о реакциях гиперчувствительности, включая случаи ангионевротического отека. Необходимо немедленно прекратить прием препарата Прегабалин-Белмед при появлении таких симптомов ангионевротического отека, как отек лица, околоротовой области или верхних дыхательных путей.

Тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР)

Сообщалось о редких случаях развития ТКНР, связанных с применением лекарственных препаратов, содержащих прегабалин, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные нежелательные реакции представляют угрозу для жизни, в том числе приводят к летальному исходу. Перед началом применения пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и рекомендовать тщательно контролировать их появление. Если признаки и симптомы предполагают развитие тяжелых кожных реакций, следует

немедленно прекратить прием прегабалина и при назначении альтернативного лечения.

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

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые могут повышать вероятность возникновения случайной травмы (падения) у пациентов пожилого возраста. В период пострегистрационного применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и психических расстройств. Поэтому следует порекомендовать пациентам соблюдать осторожность до тех пор, пока им не станут известны возможные эффекты лекарственного препарата.

Эффекты, связанные со зрением

В контролируемых исследованиях у пациентов, получавших лечение прегабалином, чаще наблюдалось ухудшение четкости зрения, чем у пациентов, получавших плацебо; в большинстве случаев нежелательное проявление исчезало 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 (см. раздел 5.1).

В период пострегистрационного применения препарата также были зафиксированы нежелательные реакции со стороны органов зрения, в том числе потеря зрения, нечеткое зрение или другие изменения остроты зрения, многие из которых носили транзиторный характер. После отмены препарата эти зрительные симптомы могут исчезать или может уменьшаться их выраженность.

Почечная недостаточность

Сообщалось о случаях развития почечной недостаточности. В некоторых случаях после прекращения приема прегабалина функция почек восстанавливалась.

Отмена сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов

Имеется недостаточное количество данных об отмене других сопутствующих противоэпилептических препаратов, после достижения контроля над судорогами при добавлении прегабалина к проводимой терапии, с целью перехода на монотерапию прегабалином.

Застойная сердечная недостаточность

В период пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших прегабалин. Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших прегабалин по нейропатическим показаниям. Поэтому прегабалин у данной категории пациентов следует применять с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Лечение центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, повышается общая частота нежелательных реакций, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и особенно сонливости, что может быть обусловлено аддитивным эффектом, вызванным сопутствующими лекарственными препаратами (например, антиспастическими препаратами), необходимыми для лечения этого состояния. Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении прегабалина в данной ситуации.

Угнетение дыхания

Были получены сообщения о случаях тяжелого угнетения дыхания в связи с приемом прегабалина. Пациенты с нарушением дыхательной функции, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, одновременно

принимающие депрессанты центральной нервной системы (ЦНС), и пожилые пациенты могут подвергаться более высокому риску развития данной серьезной нежелательной реакции. У таких пациентов может потребоваться коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2).

Суицидальное мышление и поведение

У пациентов, получавших противозепилептические препараты по нескольким показаниям, были зарегистрированы случаи суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противозепилептических лекарственных препаратов также продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидального мышления и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен. Во время пострегистрационного применения были зарегистрированы случаи суицидальных мыслей и поведения (см. раздел 4.8). Эпидемиологическое исследование при использовании эмпирического дизайна исследования (сравнение периода лечения с периодом отсутствия лечения у конкретного пациента) выявило признаки повышенного риска новых эпизодов суицидальных мыслей и поведения, а также самоубийств у пациентов, получавших прегабалин.

Пациентам (а также лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления или поведения. Следует контролировать состояние пациентов на предмет признаков появления суицидального мышления и поведения и рассмотреть возможность проведения соответствующего лечения. В случае появления признаков суицидального мышления и поведения необходимо рассмотреть возможность отмены препарата.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В период пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы нежелательные реакции, связанные со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника и запор), при одновременном применении прегабалина и лекарственных препаратов, которые могут вызывать развитие запора, таких как опиоидные анальгетики. При одновременном применении прегабалина и опиоидов можно рассмотреть возможность применения мер для предупреждения развития запора (в особенности у пациентов женского пола и пожилого возраста).

Одновременное применение с опиоидами

Следует проявлять осторожность при одновременном применении прегабалина с опиоидами из-за риска угнетения ЦНС (см. раздел 4.5). В исследовании «случай-контроль» пациентов, получавших опиоиды, в группе пациентов, принимавших прегабалин одновременно с опиоидами, наблюдался повышенный риск смерти, связанной с опиоидами, по сравнению с группой пациентов, получавших только опиоиды (скорректированное отношение шансов [aOR], 1,68 [95 % ДИ, 1,19-2,36]). Данное повышение риска наблюдалось при применении низких доз прегабалина (≤ 300 мг, aOR 1,52 [95 % ДИ, 1,04-2,22]), также наблюдалась тенденция к повышению риска при применении более высоких доз прегабалина (> 300 мг, aOR 2,51 [95 % ДИ 1,24-5,06]).

Неправильное применение, аддиктивный потенциал или 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 возникновение толерантности к препарату, увеличение дозы препарата и поведение, направленное на получение препарата.

Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабалина наблюдались симптомы отмены. Были зарегистрированы следующие симптомы: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, нервозность, депрессия, суицидальные мысли, 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 долгосрочной 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 сопутствующими заболеваниями, которые могут приводить к развитию энцефалопатии.

Женщины детородного возраста/контрацепция

Опыт применения прегабалина у человека свидетельствует о том, что прегабалин может вызывать серьезные врожденные пороки у нерожденного ребенка при применении в первом триместре беременности. Прегабалин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери явно превышает потенциальный риск для плода. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Непереносимость лактозы

Препарат Прегабалин-Белмед содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку прегабалин преимущественно экскретируется в неизменном виде с мочой и лишь незначительно метаболизируется в организме человека (<2 % принятой дозы препарата выводится с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками плазмы крови, то маловероятно, что прегабалин может вступать в фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами или быть объектом подобного взаимодействия.

Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ

В исследованиях *in vivo* не наблюдалось значимого клинического фармакокинетического взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Проведенный популяционный фармакокинетический анализ показал, что пероральные

противодиабетические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывали клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина и пероральных контрацептивов – норэтистерона и/или этинилэстрадиола – не влияет на фармакокинетику этих препаратов в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему

Прегабалин может усиливать эффекты этанола и лоразепама. В ходе пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях дыхательной недостаточности, комы и смерти у пациентов, которые одновременно принимали прегабалин и опиоиды и/или другие депрессанты ЦНС. Прегабалин, по-видимому, усиливает нарушения когнитивной функции и крупной моторики, обусловленные оксикодоном.

Взаимодействие между лекарственными препаратами у лиц пожилого возраста

Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводились. Исследования взаимодействия с лекарственными препаратами проводились только с участием взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста/контрацепция

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения (см. раздел 4.4).

Беременность

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность препарата. Было установлено, что прегабалин проникает через плаценту у крыс (см. раздел 5.2). Прегабалин может проникать через плаценту человека.

Основные врожденные пороки развития

Данные, полученные в результате проведенного в странах Северной Европы исследования более 2700 беременностей, подвергшихся воздействию прегабалина в первом триместре, показали более высокую распространенность серьезных врожденных пороков развития (СВПР) у детей (живых или мертворожденных), подвергшихся воздействию прегабалина, по сравнению с группой лиц, не подвергавшихся воздействию прегабалина (5,9 % в сравнении 4,1 %).

Риск СВПР среди детей, подвергавшихся воздействию прегабалина в первом триместре, был немного выше по сравнению с группой, не подвергавшейся его воздействию (скорректированный коэффициент распространенности и 95 % доверительный интервал: 1,14 (0,96-1,35)), и по сравнению с группой, получавшей ламотриджин (1,29 (1,01-1,65)) или дулоксетин (1,39 (1,07-1,82)).

Анализы конкретных пороков развития показали повышенный риск развития пороков со стороны нервной системы, пороков развития глаз, орофациальных расщелин, пороков развития мочевыводящих путей и половых органов, однако значения были небольшими, а оценки неточными.

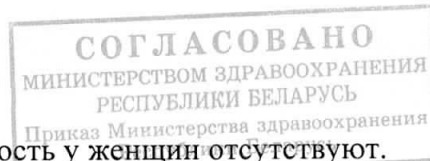
Препарат Прегабалин-Белмед не следует применять во время беременности, кроме случаев крайней необходимости (когда ожидаемая польза для матери явно превышает потенциальный риск для плода).

Кормление грудью

Прегабалин проникает в грудное молоко (см. раздел 5.2). Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев не установлено. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии прегабалином следует принимать, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

27 00 Б - 2023



Клинические данные о влиянии прегабалина на фертильность у женщин отсутствуют. В клиническом исследовании для оценки влияния прегабалина на подвижность сперматозоидов здоровые мужчины получали прегабалин в дозе 600 мг/сут. Через 3 месяца лечения влияние на подвижность сперматозоидов отсутствовало. Исследование фертильности на самках крыс продемонстрировало неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию. Исследования фертильности на самцах крыс продемонстрировали неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и эмбриофетальное развитие. Клиническая значимость этих результатов не известна (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Прегабалин-Белмед может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Прегабалин-Белмед может вызывать головокружение и сонливость, и потому может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами, управлять сложными механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на их способность выполнять такие действия.

4.8 Нежелательные реакции

Клиническая программа исследований прегабалина включала более 8900 пациентов, подвергшихся воздействию прегабалина, из которых 5600 участвовали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Нежелательные реакции, как правило, были легкими или умеренными по интенсивности. Во всех контролируемых исследованиях частота случаев прекращения лечения по причине развития нежелательных реакций составляла 12 % у пациентов, получавших прегабалин, и 5 % у пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенные нежелательные реакции, которые приводили к прекращению лечения в группах лечения прегабалином, включали головокружение и сонливость.

В таблице 2 отображены все нежелательные реакции, которые наблюдались с большей частотой, чем в группе плацебо и более чем у одного пациента.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

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

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, отмечено повышение общей частоты нежелательных реакций, частоты нежелательных реакций со стороны ЦНС и в особенности сонливости (см. раздел 4.4).

Дополнительные реакции, зафиксированные в период пострегистрационного наблюдения, выделены курсивом.

Таблица 2. Нежелательные реакции прегабалина.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто

НД РБ
27 00 Б - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Гиперчувствительность</i>	Нечасто
	<i>Ангioneвротический отек, аллергическая реакция</i>	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Повышенный аппетит	Часто
	Анорексия и гипогликемия	Нечасто
Психические нарушения	Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница и снижение либидо	Часто
	Галлюцинации, приступы паники, беспокойство, тревожное возбуждение, депрессия, депрессивное настроение, приподнятое настроение, <i>агрессия</i> , перемены в настроении, деперсонализация, затруднения с подбором слов, тревожные сновидения, повышение либидо, аноргазмия и апатия	Нечасто
	Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальное мышление	Редко
	Лекарственная зависимость	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, головная боль	Очень часто
	Атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезии, гипестезии, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность	Часто
	Обморок, патологическое оцепенение, миоклонус, <i>потеря сознания</i> , психомоторная гиперактивность, дискинезия, ортостатическое головокружение, интенционный тремор, нистагм, когнитивное расстройство, <i>психическое расстройство</i> , расстройство речи, гипорефлексия, гиперестезии, ощущение жжения, агевзия и <i>общее недомогание</i>	Нечасто
	<i>Судороги</i> , паросмия, гипокинезия, дисграфия и паркинсонизм	Редко
	Нечеткое зрение и диплопия	Часто

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны органа зрения	Утрата периферического зрения, нарушение зрения, опухание глаза, дефект полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астигматизм, фотопсия, синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, раздражение глаз	Нечасто
	Потеря зрения, кератит, осциллопия, нарушение объемного зрения, миопия, страбизм и яркость зрительного восприятия	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Часто
	Гиперакузия	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия и застойная сердечная недостаточность	Нечасто
	Удлинение интервала QT, синусовая тахикардия и синусовая аритмия	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови, гиперемия и холодные конечности	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, ринит, храп и сухость слизистой носа	Нечасто
	Отек легких, чувство стеснения в горле	Редко
	Угнетение дыхания	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота и сухость во рту	Часто
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперсекреция слюнных желез и оральная гипестезия	Нечасто
	Асцит, панкреатит, отек языка, дисфагия	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности печеночных ферментов*	Нечасто
	Желтуха	Редко
	Печеночная недостаточность, гепатит	Очень редко
	Папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз и зуд	Нечасто

27 00 Б - 2023

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, холодный пот</i>	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника	Часто
	Опухание суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее и ригидность мышц	Нечасто
	Рабдомиолиз	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Недержание мочи, дизурия	Нечасто
	Почечная недостаточность, олигурия, <i>задержка мочи</i>	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Часто
	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея и боль в молочной железе	Нечасто
	Аменорея, выделения из молочной железы, увеличение молочных желез и <i>гинекомастия</i>	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость	Часто
	Генерализованный отек, <i>отек лица</i> , сдавление в груди, боль, гипертермия, жажда, озноб и астения	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела	Часто
	Повышение уровня креатинфосфокиназы крови, повышение уровня глюкозы крови, снижение количества тромбоцитов, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня калия в крови и снижение массы тела	Нечасто
	Снижение количества лейкоцитов	Редко

* Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и продолжительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были зарегистрированы следующие симптомы: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, суицидальные мысли, 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 продолжительного лечения прегабалином свидетельствуют о том, что частота и тяжесть симптомов отмены могут зависеть от дозы препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

Профиль безопасности прегабалина, наблюдавшийся в пяти педиатрических исследованиях у пациентов с парциальными судорожными приступами с вторичной генерализацией или без нее (12-недельное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 4 до 6 лет, n=295; 14-дневное исследование эффективности и безопасности у пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет, n=175; исследование фармакокинетики и переносимости, n = 65 и два 1-годичных открытых дополнительных исследования безопасности, n = 54 и n=431), был схож с профилем безопасности прегабалина, наблюдавшимся в исследованиях у взрослых с эпилепсией. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, которые наблюдались в ходе исследования с продолжительностью 12 недель с применением препарата прегабалин, были сонливость, повышение температуры тела, инфекции верхних дыхательных путей, повышение аппетита, увеличение веса и назофарингит. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в ходе 14-дневного исследования с применением препарата прегабалин, были: сонливость, инфекция верхних дыхательных путей и гипертермия (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Наиболее распространенные нежелательные реакции, наблюдавшиеся при передозировке прегабалина в период пострегистрационного применения препарата, включали сонливость, состояние спутанности сознания, тревожное возбуждение и беспокойство. Также отмечались судороги.

Сообщалось о редких случаях развития комы.

Лечение передозировки прегабалином должно включать общие поддерживающие меры и, в случае необходимости, проведение гемодиализа (см. раздел 4.2, таблицу 1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анальгетики. Габапентиноиды.

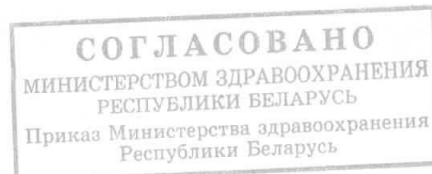
Код АТХ: N02BF02.

Действующее вещество, прегабалин, является аналогом гамма-аминомасляной кислоты [(S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота].

Механизм действия

Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей ($\alpha_2\text{-}\delta$ белком) потенциал-зависимых кальциевых каналов клеток центральной нервной системы.

27 00 Б - 2023



Клиническая эффективность и безопасность

Нейропатическая боль

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

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

В клинических исследованиях лечения периферической и центральной нейропатической боли продолжительностью до 12 недель уменьшение боли наблюдалось на 1-ой неделе и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

В контролируемых клинических исследованиях периферической нейропатической боли у 35 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 18 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось 50 % улучшение по шкале оценки 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% для пациентов, получавших прегабалин, и 16 % для пациентов, получавших плацебо. В контролируемом клиническом исследовании центральной нейропатической боли у 22 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 7 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось 50% улучшение по шкале оценки боли.

Эпилепсия

Дополнительное лечение

Прегабалин изучали в 3 контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 12 недель с применением препарата два раза в сутки (2 раза/сут) или три раза в сутки (3 раза/сут). В целом, профили безопасности и эффективности режимов дозирования 2 раза/сут и 3 раза/сут были схожими.

Снижение частоты приступов отмечали уже на 1-ой неделе лечения.

Дети

Эффективность и безопасность прегабалина в качестве средства дополнительной терапии эпилепсии у детей в возрасте до 12 лет и подростков не установлены. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследовании фармакокинетики и переносимости, проводившемся с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет ($n = 65$) с простыми парциальными судорожными приступами, были схожи с нежелательными реакциями, наблюдавшимися у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования приступов с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенных с целью оценки эффективности и безопасности применения прегабалина в качестве средства дополнительной терапии простых парциальных судорожных приступов, а также результаты двух 1-годичных открытых исследований безопасности с участием 54 и 431 детей, соответственно, в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с эпилепсией указывают на то, что у детей чаще, чем у взрослых с эпилепсией, отмечалось повышение температуры тела и развитие инфекций верхних дыхательных путей (см. разделы 4.2, 4.8, 5.2).

В плацебо-контролируемом исследовании с продолжительностью 12 недель пациенты детского возраста (в возрасте от 4 до 16 лет) получали прегабалин в дозе 2,5 мг/кг/сут до максимальной дозы 150 мг/сут, прегабалин 10 мг/кг/сут до максимальной дозы 600 мг/сут или плацебо. У 40,6 % пациентов, получавших лечение прегабалином в дозе 10 мг/кг/сут ($p=0,0068$ по сравнению с плацебо), у 29,1% пациентов, получавших лечение прегабалином в дозе 2,5 мг/кг/сут ($p=0,2600$ по сравнению с плацебо) и у 22,6 %

пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50 % снижение частоты случаев простых парциальных судорожных приступов по сравнению с исходным уровнем.

В 14-дневном плацебо-контролируемом исследовании пациентам детского возраста (от 1 месяца до 4 лет) назначался прегабалин в дозе 7 мг/кг/день, прегабалин в дозе 14 мг/кг/день или плацебо. Медиана 24-часовой частоты приступов в начале исследования и при последнем посещении составила 4,7 и 3,8 для прегабалина в дозе 7 мг/кг/день, 5,4 и 1,4 для прегабалина в дозе 14 мг/кг/день и 2,9 и 2,3 для плацебо, соответственно. Применение прегабалина в дозе 14 мг/кг/день приводило к значительному снижению логарифмических значений частоты простых парциальных судорожных приступов по сравнению с плацебо ($p = 0,0223$); прегабалин в дозе 7 мг/кг/день не показал улучшения по сравнению с плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с первично генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами (PGTC) 219 пациентам (в возрасте от 5 до 65 лет, у 66 из которых возраст составлял от 5 до 16 лет) назначили прегабалин в дозе 5 мг/кг/сут (не более 300 мг/сут), 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) или плацебо в качестве вспомогательной терапии. Процентная доля пациентов, у которых частота возникновения судорожных приступов PGTC сократилась по меньшей мере на 50 %, составила 41,3 %, 38,9 % и 41,7 % в группах приема прегабалина 5 мг/кг/сут, прегабалина 10 мг/кг/сут и плацебо соответственно.

Монотерапия (пациенты с впервые диагностированным заболеванием)

Прегабалин изучали в 1 контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 56 недель с применением препарата два раза в сутки (2 раза/сут). Прегабалин не достиг не меньшей эффективности по сравнению с ламотриджином на основании конечной точки, за которую было принято 6-месячное отсутствие судорожных приступов. Прегабалин и ламотриджин обладали сходной безопасностью и переносимостью.

Генерализованное тревожное расстройство

Прегабалин изучали в рамках 6 контролируемых исследований продолжительностью 4-6 недель, в исследовании у пациентов пожилого возраста продолжительностью 8 недель и в долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов с двойной слепой фазой профилактики рецидива продолжительностью 6 месяцев.

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

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 4-8 недель у 52 % пациентов, получавших лечение прегабалином, и у 38% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось как минимум 50% улучшение суммарной оценки по шкале НАМ-А с начала исследования до конечной точки.

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. В контролируемых клинических исследованиях офтальмологическое обследование (включая оценку остроты зрения, исследование полей зрения и фундоскопию при расширенном зрачке) было проведено более чем у 3600 пациентов. Среди этих пациентов снижение остроты зрения наблюдалось у 6,5 % пациентов, получавших прегабалин, и у 4,8 % пациентов, получавших плацебо. Изменение полей зрения было выявлено у 12,4 % пациентов, получавших прегабалин, и у 11,7 % пациентов, получавших плацебо. Изменения со стороны глазного дна были выявлены у 1,7 % пациентов, получавших прегабалин, и у 2,1 % пациентов, получавших плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели прегабалина в равновесном состоянии были схожими у здоровых добровольцев, у пациентов с эпилепсией, принимающих противоэпилептические препараты, и у пациентов с хронической болью.

Абсорбция

Прегабалин быстро всасывается после приема внутрь натощак. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час как при однократном, так и при многократном приеме препарата. Биодоступность прегабалина при пероральном приеме составляет $\geq 90\%$ и не зависит от дозы препарата. При повторном применении равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Скорость всасывания прегабалина снижается при его приеме с пищей, в результате чего $C_{\max}$ снижается приблизительно на 25-30%, а $t_{\max}$ увеличивается приблизительно до 2,5 часов. Однако прием прегабалина с пищей не оказывает клинически значимого влияния на степень его всасывания.

Распределение

В доклинических исследованиях было установлено, что прегабалин проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей, крыс и обезьян. Также было показано, что прегабалин проникает через плаценту и выделяется с молоком в период лактации у крыс. У человека кажущийся объем распределения прегабалина после перорального приема составляет около 0,56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Прегабалин практически не подвергается метаболизму у человека. После приема дозы радиоактивно меченного прегабалина приблизительно 98% радиоактивности выводится с мочой в виде неизмененного препарата. На долю N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом прегабалина, обнаруживаемым в моче, приходилось 0,9 % от принятой дозы препарата. В доклинических исследованиях не было отмечено признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Элиминация

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет экскреции почками в виде неизмененного препарата. Средний период полувыведения прегабалина составляет 6,3 часа. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина (см. подраздел «Нарушение функции почек» раздела 5.2).

Пациентам со сниженной функцией почек или пациентам, находящимся на гемодиализе, необходима коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

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 данных фармакокинетики при однократном приеме. Поэтому необходимость в рутинном мониторинге концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

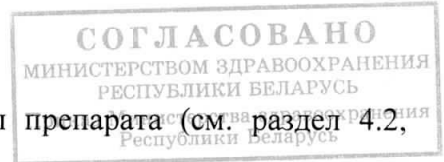
Пол

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

Нарушение функции почек

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа (после 4 часов гемодиализа концентрация прегабалина в плазме снижается приблизительно на 50 %). Поскольку выведение почками является основным путем элиминации препарата, пациентам с нарушением функции почек необходимо снижение дозы препарата, а

27 00 Б - 2023



пациентам после гемодиализа — дополнительные дозы препарата (см. раздел 4.2, таблица 1).

Нарушение функции печени

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

Дети

Оценку фармакокинетики прегабалина проводили в исследовании фармакокинетики и переносимости у детей с эпилепсией (в возрастных группах: от 1 до 23 месяцев, от 2 до 6 лет, от 7 до 11 лет и от 12 до 16 лет) при приеме препарата в дозах 2,5, 5, 10 и 15 мг/кг/сут.

В целом время достижения максимальной концентрации в плазме крови после перорального приема прегабалина натошак у детей всех возрастных групп было схожим и варьировало в диапазоне от 0,5 часов до 2 часов после приема препарата.

В каждой возрастной группе отмечалось линейное увеличение C_{max} и AUC прегабалина с увеличением дозы препарата. У детей с массой тела менее 30 кг значение AUC было на 30 % ниже вследствие увеличения клиренса, скорректированного по массе тела, на 43 % по сравнению с пациентами с массой тела ≥ 30 кг.

Терминальный период полувыведения прегабалина составлял в среднем 3-4 часа у детей младше 6 лет и 4-6 часа у детей в возрасте 7 лет и старше.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс креатинина был значимой ковариатой для клиренса прегабалина при пероральном приеме препарата, а масса тела была значимой ковариатой для кажущегося объема распределения при пероральном приеме препарата и эти взаимосвязи были схожи у детей и взрослых.

Изучение фармакокинетики прегабалина у детей младше 3 месяцев не проводилось (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.1).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Клиренс прегабалина имеет тенденцию к снижению в более пожилом возрасте. Это снижение клиренса при пероральном приеме прегабалина согласуется со снижением клиренса креатинина, связанного с увеличением возраста. Пациентам с возрастными нарушениями функции почек может потребоваться снижение дозы прегабалина (см. раздел 4.2, таблица 1).

Женщины, кормящие грудью

Оценку фармакокинетики прегабалина проводили у 10 женщин, кормящих грудью, у которых прошло не менее 12 недель после родов. Препарат назначали в дозе 150 мг каждые 12 ч (суточная доза 300 мг). Кормление грудью не оказывало влияния на фармакокинетику прегабалина. Прегабалин проникал в грудное молоко со средней равновесной концентрацией равной около 76 % от концентрации в плазме крови. Рассчитанная доза для новорожденного, получаемая из грудного молока женщины (считая, что среднее потребление молока составляет 150 мл/кг/сут), принимавшей 300 мг/сут или максимальную дозу 600 мг/сут составляет 0,31 или 0,62 мг/кг/сут, соответственно. Таким образом, рассчитанные дозы составляют около 7 % от суммарной суточной дозы для матери при расчёте в мг/кг.

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 наблюдалось влияние на ЦНС, в том числе гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Повышение частоты возникновения случаев атрофии сетчатки, обычно наблюдаемой у старых крыс-

альбиносов, отмечалось после длительного введения прегабалина при показателях воздействия в ≥ 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 пренатальной/постнатальной токсичности прегабалин вызывал токсическое воздействие на развитие потомства крыс, которое в >2 раза превышает таковое после приема максимальной рекомендованной дозы для применения у человека.

Нежелательные реакции на фертильность самцов и самок крыс наблюдались только при уровне воздействия, в значительной мере превышающем терапевтический уровень. Нежелательные реакции на репродуктивные органы 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 генотоксичностью.

Двухлетние исследования канцерогенности прегабалина были проведены 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 наблюдалось увеличения частоты возникновения опухолей при уровнях воздействия, аналогичных среднему воздействию у человека, но наблюдалось 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 воздействии терапевтических доз наблюдались клинические признаки, указывающие на влияние на ЦНС, такие как гиперактивность и бруксизм, и некоторые изменения в росте (преходящее подавление избыточного веса тела). Влияние на эстральный цикл наблюдалось при 5-кратном превышении терапевтической дозы для человека. Снижение акустической реакции испуга наблюдалось у молодых особей крыс через 1-2 недели после воздействия дозы, в >2 раза превышающей терапевтическую дозу для человека. Через девять недель после воздействия этот эффект больше не наблюдался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кукурузный крахмал

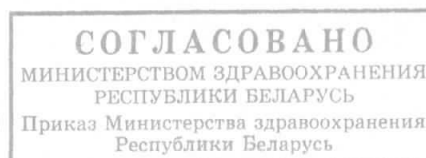
Кремния диоксид коллоидный безводный (E551).

Лактоза моногидрат

Состав оболочки: желатин и титана диоксид (E171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

**6.3 Срок годности**

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну, две или пять контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

Дата перерегистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА