

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri E.M.Ağayev tərəfindən “18” iyun 2020-ci ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

PREQABALİN KRKA 75 mq, 150 mq, 300 mq kapsullar
PREGABALİN KRKA

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Pregabalin

Tərkibi

vardır:

Təsiredici maddə: 1 kapsulda 75 mq, 150 mq və ya 300 mq preqabalin vardır.

Köməkçi maddələr: jelatinləşdirilmiş nişasta*, talk

Kapsulun örtüyünün tərkibi:

75 mq-lıq doza üçün: titan dioksid (E171), sarı dəmir oksidi (E172), jelatin, qara nəşr mürəkkəbi

150 mq-lıq doza üçün: titan dioksid (E171), sarı dəmir oksidi (E172), qırmızı dəmir oksidi (E172), jelatin, qara nəşr mürəkkəbi

300 mq-lıq doza üçün: titan dioksid (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172), sarı dəmir oksidi (E172), qara dəmir oksidi (E172), jelatin, ağ nəşr mürəkkəbi

qara nəşr mürəkkəbinin tərkibi: şellak (E904), qara dəmir oksidi (E172), propilenqlikol (E1520)

ağ nəşr mürəkkəbinin tərkibi: şellak (E904), propilenqlikol (E1520), kalium hidroksid (E525), titan dioksid (E171)

*qarğıdalı nişastasından alınır

Təsviri

75 mq dozalama üçün: qəhvəyimtil-sarı rəngli gövdə və qapağa malik, kapsulun qapağının üzərində qara rəngli nəşr mürəkkəbi ilə həkk olunmuş “P75” markalı, №4 ölçüyə malik bərk jelatin kapsullardır.

150 mq dozalama üçün: ağ rəngli gövdə və qəhvəyimtil-sarı rəngli qapağa malik, kapsulun qapağının üzərində qara rəngli nəşr mürəkkəbi ilə həkk olunmuş “P150” markalı, №2 ölçüyə malik bərk jelatin kapsullardır.

300 mq dozalama üçün: ağ rəngli gövdə və tünd qəhvəyi rəngli qapağa malik, kapsulun qapağının üzərində ağ rəngli nəşr mürəkkəbi ilə həkk olunmuş “P300” markalı, №0 ölçüyə malik bərk jelatin kapsullardır.

Kapsulun tərkibi – ağdan ağa yaxın rəngə qədər tozdur.

Farmakoterapevtik qrupu

Epilepsiya əleyhinə preparatlar və digərləri. Preqabalin.

Kod ATC: N03AX16

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakokinetikası

Sağlam könüllülərdə, epilepsiya əleyhinə preparatlar qəbul edən epilepsiyalı xəstələrdə və xroniki ağrısı olan xəstələrdə preqabalinin farmakokinetik göstəriciləri eyni olub.

Absorbsiyası

Acqarına qəbul edilən zaman preqabalin tez sorulur, birdəfəlik və çoxsaylı qəbuldan sonra qan plazmasında maksimum qatılığa 1 saat ərzində çatır. Peroral qəbul zamanı preqabalinin

biomənimsənilməsi $\geq 90\%$ təşkil edir və dozadan asılı olmur. Çoxsaylı qəbuldan sonra tarazlıq vəziyyətinə 24-48 saat ərzində nail olunur. Preqabalinin sorulma sürəti qida ilə birlikdə qəbul edilən zaman azalır, bunun nəticəsində $C_{\max}$ təxminən 25-30% azalır və $T_{\max}$ təxminən 2.5 saat müddətinə azalır. Bununla belə, preqabalinin qida ilə birlikdə qəbulu preqabalinin sorulma dərəcəsinə klinik əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir.

Paylanması

İnsanda daxilə qəbuldan sonra preqabalinin zahiri paylanma həcmi təxminən 0,56 l/kq təşkil edir. Preqabalin qan plazmasının zülalları ilə birləşmir.

Metabolizm

İnsanda əhəmiyyətsiz metabolizmə məruz qalır. Radioaktiv nişanlanmış preqabalin dozası yeridildikdən sonra maddələrin təxminən 98% radioaktiv preqabalini dəyişilməmiş şəkildə sidiklə ifraz olunub. N-metillənmiş preqabalin törəməsi (preqabalinin sidikdə müəyyən olunmuş əsas metaboliti) yeridilmiş dozanın 0,9%-ni təşkil edib. Klinikadan öncə aparılan tədqiqatlar zamanı R-enantiomerdə preqabalinin S-enantiomerinin rasemizasiyası baş verməyib.

Xaricolma

Preqabalin sistem qan dövrənindən dəyişilməmiş şəkildə, xüsusilə də, böyrəklər vasitəsi ilə xaric olur. Preqabalinin orta yarımxaricolma dövrü 6,3 saat təşkil edir. Preqabalinin plazma və böyrək klirensi kreatinin klirensinə birbaşa mütənasibdir. Böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələrdə və hemodializdə olan xəstələrdə dozaya düzəliş etmək lazımdır.

Xəttilik/qeyri-xəttilik

Preqabalinin farmakokinetikası tövsiyə olunan doza intervallarının hamısı üçün xəttidir. Preqabalinin farmakokinetik dəyişikliyi xəstələr arasında aşağıdır (20%). Çoxsaylı dozaların farmakokinetikası birdəfəlik dozanın yeridilməsi zamanı əldə olunan məlumatlar əsasında proqnozlaşdırılır. Beləliklə, qan plazmasında preqabalinin qatılığına mütəmadi nəzarət etməyə gerek yoxdur.

Cins

Klinik tədqiqatların nəticələri cinsin qan plazmasında preqabalinin qatılığına klinik əhəmiyyətli təsirinə olmamasını sübut edir.

Böyrək çatışmazlığı

Preqabalinin klirensi kreatinin klirensinə düz mütənasibdir. Bundan başqa, preqabalin qan plazmasında hemodializin köməyi ilə xaric olur (hemodializdən 4 saat sonra qan plazmasında preqabalinin qatılığı təxminən 50%-ə qədər azalır). Böyrəklər vasitəsi ilə xaricolma preparatın xaricolmasının əsas yolu olduğundan, böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə preparatın dozasını azaltmaq, hemodializdən sonra əlavə doza qəbul etmək lazımdır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrin iştirakı ilə farmakokinetikanın xüsusi tədqiqi aparılmayıb. Preqabalin əhəmiyyətli metabolizmə məruz qalmadığı və əsasən sidiklə dəyişilməmiş şəkildə ifraz olunduğu üçün qaraciyər funksiyasının pozulmasının qan plazmasında preqabalinin qatılığına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmiş olması az güman olunur.

Uşaqlar

Preqabalinin farmakokinetikası uşaq yaşlı epilepsiyalı xəstələrdə (yaş qrupları: 1-23 ay, 2-6 yaş, 7-11 yaş və 12-16 yaş) preparatın farmakokinetikası və keçiriciliyinin tədqiqində 2.5, 5, 10 və 15 mq/kq/gün dozalarda qiymətləndirilib.

Uşaq yaşlı xəstələrdə preqabalinin acqarına daxilə qəbulundan sonra, ümumilikdə, qan plazmasında maksimum qatılığa çatma müddəti bütün yaş qruplarında eyni olub və qəbuldan sonra 0,5-2 saat təşkil edib.

Hər yaş qrupunda doza artırılan zaman $C_{\max}$ və AUC göstəriciləri xətti artıb. 30 kq-dan aşağı bədən kütləsinə malik uşaq yaşlı xəstələrdə bədən kütləsinin artması zamanı AUC 30% aşağı olub, bədən kütləsi ≥ 30 kq olan xəstələrlə müqayisədə, belə xəstələrdə düzəliş olunmuş klirens 43% təşkil edib.

Preqabalinin son yarımxaricolma müddəti 6 yaşa qədər uşaqlarda orta hesabla 3-4 saat, 7 və daha yuxarı yaşlı uşaqlarda 4-6 saat təşkil edib.

Əhalidə aparılan farmakokinetik analiz göstərib ki, kreatinin klirensi peroral preqabalinin klirensinin əhəmiyyətli kovariatu olub, bədən kütləsi preqabalinin görünən peroral paylanma həcmnin əhəmiyyətli kovariatu olub, və bu qarşılıqlı əlaqə uşaqlarda və böyük xəstələrdə bənzər olub.

3 aydan kiçik xəstələrdə preqabalinin farmakokinetikası tədqiq olunmayıb.

Yaşlı xəstələr (65 yaşdan yuxarı)

Preqabalinin klirensi yaşın artması ilə azalma tendensiyasına malikdir. Daxilə qəbul zamanı preqabalinin azalma klirensi yaşın artması ilə əlaqəli kreatinin klirensinin azalması ilə uzlaşır. Yaşla əlaqədar böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələrdə preqabalinin dozasını azaltmaq gərəkə bilər.

Süd verən analar

Hər 12 saatdan bir təyin olunan 150 mq preqabalinin farmakokinetikası (gündəlik doza 300 mq) doğuşdan sonra ən az 12-ci həftədə olan 10 südverən qadında qiymətləndirilib. Laktasiya preqabalinin farmakokinetikasına, demək olar ki, heç bir təsir göstərməyib. Preqabalin ananın plazmasında olan orta hesabla təxminən 76%-i taraz vəziyyətdə olan konsentrasiyalarla birlikdə ana südü ilə xaric olub. 300 mq/gün və ya 600 mq/gün maksimum doza qəbul etmiş qadınların südündən hesablanmış uşaq dozası (o şərtlə ki, südün orta istifadəsi 150 ml/kq/gün təşkil etsin), müvafiq olaraq, 0,31 və ya 0,62 mq/kq/gün təşkil edir. Bu hesablanmış dozalar mq/kq əsasında ümumi gündəlik ana südünün təxminən 7%-ni təşkil edir.

Farmakodinamikası

Təsiredici maddə olan preqabalin qamma-amino-yağ turşusunun analoqudur ((S) -3-(aminometil) -5-metilheksan turşusu).

Təsir mexanizmi

Preqabalin mərkəzi sinir sistemində kalsium potensial-asılı kalsium kanallarının köməkçi subvahidi (α - δ -zülal) ilə birləşir.

Klinik təsirlilik və təhlükəsizlik

Neyropatik ağrı

Müəyyən olunub ki, diabetik nevropatiya, postherpetik nevralkiya və onurğa beyni zədələrinin müalicəsi zamanı təsirlilik göstərir. Nevropatik ağrının digər növləri zamanı təsirlilik öyrənilməyib.

Gündə iki dəfə və üç dəfə dozalama rejimində təhlükəsizlik və təsirlilik profili (13 həftəyə qədər davam edən gündə iki dəfə dozalama rejimində və 8 həftəyə qədər gündə iki və üç dəfə dozalama rejimində 10 nəzarət olunan klinik tədqiqatlarda) bənzər olub.

12 həftəyə qədər davam edən klinik tədqiqatların gedişatında, periferik və mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi zamanı nevropatik ağrıya qarşı preparat qəbul edildiyində, ağrının azalması birinci həftə müşahidə olunub və bütün müalicə müddətində eyni cür qalıb.

Preqabalin qəbul edən 35% xəstədə və 18% plasebo qrupundan olan xəstədə periferik nevropatik ağrının öyrənilməsi üzrə aparılan nəzarətli klinik tədqiqatların gedişatında ağrının qiymətləndirilməsi şkalası üzrə 50% yaxşılaşma müşahidə olunub. Yuxululuq yaranamayan xəstələr arasında belə yaxşılaşma preqabalin qəbul edən 33% faiz xəstədə və 18% plasebo qrupundan olan xəstədə müşahidə olunub. Yuxululuq əmələ gələn xəstələr arasında müalicəyə cavab verən xəstələrin sayı preqabalin qrupunda 48% və plasebo qrupunda 16% təşkil edib.

Epilepsiya

Köməkçi müalicə

Preqabalin gündə iki və ya üç dəfə dozalama rejimində 12 həftəyə qədər davam edən 3 nəzarətli klinik tədqiqatlar zamanı öyrənilib. Ümumiyyətlə, gündə iki və ya üç dəfə dozalama rejiminlərində təhlükəsizlik və təsirlilik profilləri bənzər olub.

Titrəmə tutmalarının tezliyinin azalması birinci həftə müşahidə olunub.

Ümumiləşdirilmiş təşviş pozulması

Preqabalin 4-6 həftə davam edən 6 nəzarətli tədqiqatın gedişatında, yaşlı xəstələrin iştirakı ilə keçirilmiş 8 həftə davam edən bir tədqiqatın gedişatında və 6-aylıq ikiqat kor fazalı residiv profilaktikasının öyrənilməsi üzrə aparılan bir uzun tədqiqatın gedişatında öyrənilib.

Təşvişin qiymətləndirilməsi üzrə Hamilton şkalasına (HAM-A) əsasən generalizə olunmuş təşviş pozulmasının simptomlarının yüngülləşməsi birinci həftədə müşahidə olunub.

Preqabalin müalicəsi qəbul etmiş 52% xəstədə nəzarət olunan klinik tədqiqatların gedişatında (4-8 həftə davam edən) və plasebo qrupundan 38% xəstədə başlanğıc səviyyədə son nöqtəyə qədər HAM-A-nın ümumi göstəricisinin 50%-dən az olmayan yaxşılaşma müşahidə olunub.

Fibromialgiya

Preqabalinlə monoterapiya 5 plasebo-nəzarətli tədqiqatda öyrənilib: 12 həftə davam edən sabit dozada istifadənin üç tədqiqatı, biri – 7 həftə davam edən sabit doza və davam edən təsirliliyə malik 6 aylıq tədqiqat. Sabit dozanın bütün tədqiqatlarında preqabalin (gündə 2 dəfə 300-600 mq) fibromialgiya ilə əlaqəli ağrının qabarıqlığını azaldıb. Preqabalin qrupunun 40%-də sabit dozanın üç 12 həftəlik tədqiqatında 28% plasebo ilə müqayisədə ağrı şkalası üzrə göstəricinin 30% yaxşılaşması müşahidə olunub; preqabalin qrupunun 23% xəstəsində şkala üzrə vəziyyət 15% plasebo qrupu ilə müqayisədə 50% artıb.

Ağrının qabarıqlığının azalmasının 6 aylıq tədqiqatda yaxşılaşmış ümumi qiymət (PGIC), preqabalin qrupunun xəstələrində funksiyası (FİQ-in ümumi balı) və yuxu (MOS-SS yuxu pozulması yarım-şkalası) plasebo qrupunun xəstələrindən daha çox qorunub saxlanıb. Gündə 600 mq preqabalinin qəbulu zamanı xəstələr 300 və 450 mq/gün qəbul etmiş xəstələrlə müqayisədə yuxunun əlavə yaxşılaşması qeydə alınıb; yuxuya orta təsir, ümumi qiymət və FİQ gündə 450 və 600 mq-ın qəbulu zamanı olanlara bənzər olub, baxmayaraq ki, 600 mq/gün daha pis dözüldü.

İstifadəsinə göstərişlər

- Preqabalin Krka böyüklərdə periferik və mərkəzi neyropatik müalicə üçün göstərişdir.
- Preqabalin Krka böyüklərdə ikincili generalizə olunmuş və ya onsuz parsial qıcolmalarda əlavə müalicə kimi göstərişdir.
- Preqabalin Krka böyüklərdə generalizə olunmuş təşviş pozulmasının (ÜTP) müalicəsi üçün göstərişdir.

Əks göstərişlər

- Preparatın təsiredici maddəsinə və istənilən digər komponentinə qarşı hiperhəssaslıq.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Şəkərli diabetli xəstələr

Müasir klinik təcrübəyə əsasən, preqabalinlə müalicə zamanı bədən kütləsi artmış şəkərli diabeti olan bəzi xəstələr üçün hipoglikemiyalaşdırıcı preparatların dozasına düzəliş etmək tələb oluna bilər.

Hiperhəssaslıq reaksiyaları

Postmarketinq müşahidələrinin gedişatında, angionevrotik şişin inkişaf halları da daxil olmaqla, hiperhəssaslıq reaksiyalarının artması haqqında məlumatlar daxil olub. Üzün, ağız ətrafının və ya yuxarı tənəffüs yollarının şişməsi kimi, angionevrotik ödem simptomlarının əmələ gəlməsi zamanı preqabalinin qəbulunu dərhal dayandırmaq lazımdır.

Başgicəllənmə, yuxululuq, şüurun itməsi, şüurun dumanlılığı və əqli fəaliyyətin azalması

Preqabalinin qəbulu yaşlı xəstələrdə təsadüfi travmaların (yıxılmalar) əmələ gəlmə tezliyini artıracaq başgicəllənmə və yuxululuq halları ilə müşayiət olunub. Eyni zamanda, şüurun itməsi, şüurun dumanlılığı və əqli fəaliyyətin azalması haqqında postmarketinq məlumatları əldə olunub. Buna görə də, xəstələrə preparatın mümkün fərdi təsiri onlara məlum olana qədər ehtiyatlı olmağı tövsiyə etmək lazımdır.

Görməyə təsiri

Nəzarətli tədqiqatlarda preqabalin qəbul edən xəstələrin plasebo qəbul edən xəstələrdən daha yüksək hissəsində preparatın qəbulu davam etdiyi zaman əksər hallarda itən qeyri-dəqiq görmənin inkişafı haqqında məlumat verilib. Oftalmoloji müayinə aparılan klinik tədqiqatlarda görmə itiliyinin azalma tezliyi və görmə sahəsində dəyişikliklər preqabalin qəbul edən xəstələrdə plasebo qəbul edən xəstələrdən daha yüksək olub; göz dibinin fundoskopik dəyişiklik tezliyi plasebo qəbul edən xəstələrdə daha yüksək olub.

Postmarketing tədqiqatlarında, həmçinin, görmənin itməsi, qeyri-dəqiq görmə və ya görmə itiliyinin digər dəyişiklikləri də daxil olmaqla, əksəriyyəti müvəqqəti olan, görmə orqanları tərəfindən yan reaksiyalar haqqında məlumat verilib. Preqabalinin dayandırılması bu simptomların itməsi və ya zəifləməsinə imkan yaradır. Preqabalinin dayandırılmasından sonra belə simptomlar itə bilər və ya onların qabarıqlığını azalda bilər.

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək çatışmazlığının inkişaf halları haqqında məlumat verilib, bəzi hallarda preqabalinin qəbulunun dayandırılması bu yan reaksiyanın qayıtmasını göstərib.

Müşayiətedici epilepsiya əleyhinə dərman vasitələrinin dayandırılması

Müşayiətedici epilepsiya əleyhinə dərman vasitələrinin dayandırılması haqqında məlumatlar preqabalin müalicəsinə əlavə edilmə nəticəsində qıcolmalar üzərində nəzarətə nail olunduqdan sonra preqabalinlə monoterapiyaya keçmək üçün kifayət deyil.

Dayandırma simptomu

Preqabalinlə qısamüddətli və uzunmüddətli müalicə dayandırıldıqdan sonra bəzi xəstələrdə dayandırma simptomu müşahidə olunub. Fiziki asılılığa dəlalət edən növbəti aşağıdakı təzahürlər müşahidə olunub: yuxululuq, baş ağrısı, ürəkbulanma, təşviş, ishal, qripəbənzər sindrom, əsəbilik, depressiya, ağrı, qıcolmalar, hiperhidroz və başgicəllənmə. Xəstəyə bu haqda müalicənin əvvəlində məlumat vermək lazımdır.

Preqabalinin qəbulu gedişatında və ya onun dayandırılmasından tez bir zaman sonra epileptik status və çevrilən qıcolma tutmaları da daxil olmaqla, qıcolmalar əmələ gələ bilər. Preqabalinlə uzunmüddətli müalicənin dayandırılmasına gəldikdə isə, məlumatlar sübut edir ki, dayandırma simptomlarının tezliyi və ağırlığı preparatın dozasından asılı ola bilər.

Durğunluq ürək çatışmazlığı

Preqabalin bazara çıxdıqdan sonra preqabalini qəbul edən bəzi xəstələrdə durğun ürək çatışmazlığı haqqında məlumat verilib. Belə reaksiya çox vaxt ürək-damar funksiyası pozulmaları olan yaşlı xəstələrdə preqabalinlə nevropatik ağrını müalicə edən zaman müşahidə olunub. Belə xəstələrə preqabalini ehtiyatla tətbiq etmək lazımdır. Preqabalinin qəbulu dayandırıldığı zaman bu reaksiya itə bilər.

Onurğa beyninin zədələnməsi nəticəsində mərkəzi mənşəli nevropatik ağrının müalicəsi

Onurğa beyninin zədələnməsi nəticəsində mərkəzi mənşəli nevropatik ağrının müalicəsi zamanı ümumilikdə yan təsirlərin, mərkəzi sinir sistemi tərəfindən yan təsirlər və xüsusilə də yuxululuğun əmələgəlmə tezliyi artmış olub. Bu, bu vəziyyətin müalicəsi üçün gərəkli olan müşayiətedici dərman vasitələrinin (məsələn, antispastik preparatlar) additiv təsiri ilə əlaqəli ola bilər. Belə xəstələrə preqabalini təyin edərkən bu vəziyyəti nəzərə almaq lazımdır.

İntihar düşüncələri və davranışı

Müəyyən olunan göstərişlər səbəbi ilə epilepsiya əleyhinə preparatlarla müalicə qəbul edən xəstələrdə intihar düşüncəsi və davranışı halları haqqında məlumat verilib. Epilepsiya əleyhinə preparatların təsadüfi-seçilmiş plasebo-nəzarətli tədqiqatlarının metaanalizi, həmçinin, intihar düşüncəsi və davranışının əmələgəlmə riskinin bir az artdığını göstərib. Bu təzahürün əmələgəlmə mexanizmi məlum deyil, əlçatan məlumatlar isə preqabalinin qəbulu zamanı onun əmələgəlmə imkanını istisna etmir.

Buna görə də, intihar düşüncəsi və davranışı əlamətlərinin əmələgəlməsi ilə əlaqədar olaraq xəstələri diqqətlə müşahidə etmək və onlar əmələ gələn zaman müvafiq müalicə təyin etmək lazımdır. Xəstələr (və onların qeydinə qalan şəxslər) intihar düşüncəsi və davranışı əlamətləri əmələ gəldiyi zaman tibbi yardım üçün müraciət etməlidir.

Mədə-bağırsaq traktının aşağı şöbələrinin funksiyasının pisləşməsi

Preparat bazara çıxdıqdan sonra preqabalinin qəbizlik əmələ gətirə bilən dərman vasitələri ilə, məsələn, opioid analgetiklərlə birlikdə qəbulu nəticəsində mədə-bağırsaq traktının aşağı şöbələrinin funksiyasının pisləşməsi ilə bağlı təzahürlər haqqında məlumat verilib. Preqabalin və opioidlərin kombinə olunmuş qəbulu zamanı qəbizliyin profilaktikası üçün tədbirlər görmək lazımdır.

Düzgün olmayan istifadə, addiktiv potensial və ya asılılıq

Düzgün olmayan istifadə, sui-istifadə və asılılığın inkişafı halları haqqında məlumatlar var. Anamnezində dərman asılılığı olan xəstələrə ehtiyatla təyin etmək lazımdır. Düzgün olmayan istifadə, sui-istifadə və preqabalindən asılılıq əlamətləri ilə bağlı (dözümlülüyün inkişafı, dozanın yüksəlməsi, dərman vasitəsinin axtarılma davranışı) xəstələri müşahidə etmək lazımdır.

Ensefalopatiya

Ensefalopatiya halları əksərən ensefalopatiya yarada biləcək müşayiətedici xəstəlikləri olan xəstələrdə əmələ gəlib.

Reproduktiv yaşlı qadınlar / Kişilərdə və qadınlarda

İnsan üçün potensial risk məlum olmadığı üçün reproduktiv yaşlı qadınlar təsirli kontrasepsiya vasitələrindən istifadə etməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Preqabalin əsasən dəyişilməmiş şəkildə sidiklə ifraz olunduğu, insan orqanizmində əhəmiyyətsiz metabolizmə məruz qaldığı (dozanın 2%-dən azı metabolitlər şəklində sidiklə xaric olur), digər preparatların *in vitro* metabolizminə mane olmadığı və qan plazmasının zülalları ilə birləşmədiyi üçün, preqabalinin farmakokinetik qarşılıqlı təsirə girə bilməsi və ya belə qarşılıqlı təsirin obyektinə ola bilməsi az ehtimal olunur.

İn vivo tədqiqatlar və populyasiya farmakokinetik təhlil

Bununla əlaqədar olaraq, *in vivo* tədqiqatlarda preqabalin və *fenitoin*, *karbamazepin*, *valproat turşusu*, *lamotricin*, *qabapentin*, *lorazepam*, *oksidon* və ya *etanol* arasında əhəmiyyətli klinik farmakokinetik qarşılıqlı təsir müşahidə olunmayıb. Populyasiya farmakokinetik təhlil göstərdi ki, peroral diabet əleyhinə vasitələr, sidikqovucular, insulin, fenobarbital, tiaqabin və topiramat preqabalinin klirensinə klinik əhəmiyyətli təsir göstərməyib.

Peroral kontraseptivlər, noretisteron və/və ya etinilestradiol

Preqabalinin peroral kontraseptivlər, noretisteron və/və ya etinilestradiolla birlikdə qəbulu preparatların hər birinin taraz vəziyyətində farmakokinetikaya təsir etmir.

Mərkəzi sinir sisteminə təsir edən dərman vasitələri

Preqabalin etanol və lorazepamın təsirini gücləndirə bilər. Nəzarətli klinik tədqiqatların gedişatında preqabalinin çoxsaylı peroral dozalarının *oksikodon*, *lorazepam* və ya *etanolla* birlikdə qəbulu tənəffüsün funksiyasına klinik əhəmiyyətli təsir göstərməyib. Postmarketinq müşahidə gedişatında preqabalin və mərkəzi sinir sisteminin (MSS) digər depresantlarını birlikdə qəbul etmiş xəstələrdə tənəffüs çatışmazlığı və komanın inkişafı haqqında məlumat verilib. Preqabalin, ehtimal ki, oksikodonun qəbulunun törətdiyi koqnitiv və əsas hərəkət funksiyaların pozulmasını gücləndirir.

Yaşlı xəstələrdə qarşılıqlı təsir

Yaşlı könüllülərin iştirakı ilə farmakodinamik qarşılıqlı təsirin xüsusi tədqiqatı aparılmayıb. Qarşılıqlı təsirin tədqiqi yalnız böyük xəstələrdə aparılıb.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik dövründə preqabalinin qəbulu ilə bağlı etibarlı məlumat yoxdur.

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar reproduktiv toksikliyə şahidlik edib. İnsan üçün potensial riski məlum deyil.

Hamilə qadın üçün fayda döl üçün mümkün riskdən açıq-aydın artıq olduğu xüsusi hallar istisna olmaqla, preqabalin Krka preparatını hamiləlik dövründə qəbul etmək olmaz.

Laktasiya

Preqabalin ana südünə keçir. Preqabalinin yenidöğulmuş uşaqlara / körpələrə təsiri məlum deyil. Ana südü ilə qidalanmanın uşaq üçün olan üstünlüyünü və müalicənin qadın üçün faydasını nəzərə almaqla, əmizdirməni dayandırmaq və ya preqabalinlə müalicəni dayandırmaq haqqında qərar qəbul etmək lazımdır.

Reproduktiv funksiya

Preqabalinin qadınların reproduktiv funksiyasına təsiri haqqında məlumat yoxdur.

Preqabalinin spermatozoidlərin hərəkətliliyinə təsirinin klinik tədqiqatı zamanı kişi cinsinə aid sağlam könüllülər preqabalinin gündə 600 mq dozasını qəbul edib. 3-aylıq müalicədən sonra spermatozoidlərin hərəkətliliyinə heç bir təsir aşkar edilməyib.

Reproduktiv funksiyanın tədqiqi dişi siçovulların reproduktiv funksiyasına mənfi təsirin olmasını nümayiş etdirib. Reproduktiv funksiyanın tədqiqi erkək siçovullarda reproduktiv funksiya və inkişafa mənfi təsirin olmasını nümayiş etdirib. Bu nəticələrin klinik əhəmiyyəti məlum deyil.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Preqabalin Krka nəqliyyat vasitələrini idarəetmə və digər mexanizmlərlə işləmə qabiliyyətinə əhəmiyyətsiz və ya orta təsir göstərə bilər. Preqabalin Krka başgicəllənməsi və yuxululuq əmələ gətirə bilər, buna görə də, nəqliyyat vasitələrini idarəetmə və digər mexanizmlərlə işləmə qabiliyyətinə təsir edə bilər. Preparatın nəqliyyat vasitələrini idarəetmə, çətin texnika ilə işləmə və ya digər potensial təhlükəli fəaliyyətlərlə məşğul olma qabiliyyətinə məhz necə təsir etdiyi məlum olana qədər, xəstələrə bu fəaliyyətlərdən yayınmağı tövsiyə etmək lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Dozalama

Preparat 2 və ya 3 qəbula bölünmüş şəkildə gündə 150 – 600 mq dozada təyin olunur.

Neyropatik ağrı

Preqabalinin bağlanğıc dozası 2 və ya 3 qəbula bölünməklə 150 mq/gün təşkil edir. Xəstənin fərdi reaksiyasından və preparata qarşı dözümlülüyündən asılı olaraq, doza 3-7 gündən sonra 300 mq/gün-ə qədər artırıla bilər və gerek olarsa, daha 7 gündən sonra maksimum dozaya qədər (600 mq/gün) artırıla bilər.

Epilepsiya

Preqabalinin bağlanğıc dozası 2 və ya 3 qəbula bölünmüş 150 mq/gün təşkil edir. Xəstənin fərdi reaksiyasından və preparata qarşı dözümlülüyündən asılı olaraq, dozanı 1 həftədən sonra 300 mq/gün-ə qədər artırmaq olar. Daha 1 həftədən sonra maksimum dozaya qədər (600 mq/gün) artırıla bilər.

Generalizəolunmuş təşviş pozğunluğu

Gündəlik doza 2 və ya 3 qəbula bölünmüş 150-600 mq arasında dəyişir. Preqabalinlə müalicənin gərəkliliyi müntəzəm olaraq nəzərdən keçirilməlidir.

Preqabalinlə müalicəni 150 mq/gün doza ilə başlamaq olar. Xəstənin fərdi reaksiyasından və preparata qarşı dözümlülüyündən asılı olaraq, dozanı müalicədən 1 həftə sonra 300 mq/gün-ə qədər artırmaq olar. Müalicənin sonrakı həftəsi ərzində dozanı 450 mq/gün-ə qədər artırmaq olar. Daha 1 həftədən sonra maksimum dozaya qədər (600 mq/gün) artırmaq olar.

Preqabalinin dayandırılması

Müasir klinika təcrübəsinə əsasən, preqabalini dayandırmaq lazım olduqda, preparatın qəbulunu göstəricilərdən asılı olaraq 1 həftədən az olmayan müddət ərzində dayandırmaq tövsiyə olunur.

Böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələr

Preqabalin sistem dövrəsindən əsasən dəyişilməmiş şəkildə böyrək ifrazı yolu ilə xaric olur. Preqabalinin klirensi kreatinin klirensinə düz mütənasib olduğundan (baxın bölmə 5.2), böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələrdə dozanın azalmasını, Cədvəl 1-də göstəriləndiyi

şəkildə, kreatinin klirensini nəzərə almaqla (KK), fərdi şəkildə aparmaq lazımdır. Aşağıdakı düstur üzrə müəyyən olunur:

$$KK \text{ (ml/dəq.)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{yaş}] \times \text{bədən kütləsi}}{\text{zərdabda kreatinin səviyyəsi (mkmol/l)}} \right] (\times 0,85 \text{ qadınlar üçün})$$

Preqabalin plazmadan hemodializin köməyi ilə təsirli şəkildə ifraz olunur (4 saat ərzində preparatın 50%). Hemodializ olunmuş xəstələrdə preqabalinin gündəlik dozasını böyrəklərin funksiyasını nəzərə almaqla artırmaq lazımdır. Gündəlik dozaya əlavə olaraq, 4 saatlıq hemodializ prosedurundan dərhal sonra preparatın əlavə dozası qəbul edilməlidir (bax: Cədvəl 1).

Cədvəl 1. Böyrəklərin funksional vəziyyəti nəzərə alınmaqla preqabalinin dozasına düzəliş.

Kreatinin klirensi (KK) (ml/dəq.)	Preqabalinin ümumi gündəlik dozası*		Dozalama rejimi
	Başlanğıc dozası, mq/gün	Maksimum doza, mq/gün	
≥60	150	600	gündə 2 dəfə və ya gündə 3 dəfə
≥30 -<60	75	300	gündə 2 dəfə və ya gündə 3 dəfə
≥15 -<30	25 – 50	150	Gündə 1 dəfə və ya gündə 2 dəfə
< 15	25	75	Gündə 1 dəfə
Hemodializdən sonra əlavə gündəlik doza, mq			
	25	100	Birdəfəlik doza ⁺

* Ümumi gündəlik dozanı (mq/gün), dozalama rejimində göstəriləni kimi, dozaya düşən milliqramların miqdarını əldə etmək üçün qəbulların sayına bölmək lazımdır.

⁺Əlavə doza birdəfəlik əlavə dozadır.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə dozaya düzəliş tələb olunmur.

Uşaqlar

12 yaşa qədər uşaqlarda və yeniyetmələrdə (12-17 yaş) preqabalinin təhlükəsizliyi və təsirliliyi təyin olunmayıb. Hazırda əldə olan məlumatlar “Yan təsirlər”, “Farmakodinamika” və “Farmakokinetika” bölmələrində təsvir olunub, amma dozalama üzrə heç bir tövsiyə edilə bilməz.

Yaşlı xəstələrdə (65 yaşdan yuxarı) qəbul

Yaşlı xəstələrə böyrəklərin funksiyasının azalması ilə əlaqədar olaraq dozanın azaldılması lazım ola bilər (bax: “Böyrəklərinin funksiyası pozulmuş xəstələr”).

Qəbul qaydası

Preqabalin Krka-nı qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul etmək olar.

Preqabalin Krka preparatı yalnız daxilə qəbul üçün nəzərdə tutulub.

Əlavə təsirləri

Preqabalinin tədqiqi üzrə klinik proqramda preqabalin qəbul etmiş 8900-dən artıq xəstə iştirak edib, onlardan 5600 xəstə ikiqat kor plasebo-nəzarətli tədqiqatlarda iştirak edib. Başgicəllənmə və yuxululuq kimi əlavə təsirlər daha tez-tez müşahidə olunub. Əlavə təsirlər, adətən, yüngül və ya orta olub. Bütün nəzarət olunan tədqiqatlarda preparatın ləğv göstəricisi əlavə təsirlərə görə preqabalin qəbul etmiş xəstələr arasında 12% və plasebo qəbul etmiş xəstələr arasında 5% təşkil edib. Preqabalinin qəbulunun qrupdan çıxarılmasına səbəb olmuş daha tez-tez rast gəlinən əlavə reaksiyalar başgicəllənmə və yuxululuqdur.

Plasebonun qəbulu zamanında olandan daha tez-tez və bir nəfərdən çox xəstədə meydana gəlmiş bütün əlavə təsirlər aşağıda göstərilib; bu əlavə reaksiyalar siniflər və tezliklər üzrə təqdim olunub (çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$ -dən $< 1/10$ -a qədər); bəzən ($\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -ə qədər); nadir hallarda ($\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -ə qədər); çox nadir hallarda ($\geq 1/10000$); məlum deyil (əldə olan məlumatlara əsasən qiymətləndirmək mümkün deyil). Əmələgəlmə tezliyi üzrə hər qrupda əlavə təsirlər ağırlıq dərəcəsi üzrə azalma qaydası ilə təqdim olunub.

Sadalanmış əlavə reaksiyalar eyni zamanda əsas xəstəliyin və/və ya digər dərman vasitələrinin müşayiətedici qəbulunun gedişatı ilə əlaqəli ola bilər.

Onurğa beyninin zədələnməsi nəticəsində mərkəzi mənşəli nevropatik ağrının müalicəsi zamanı, əlavə təsirlərin, ümumiyyətlə, mərkəzi sinir sistemi tərəfindən əlavə reaksiyalar və xüsusilə də yuxululuğun əmələgəlmə tezliyi artmışdı (bax: bölmə “Xüsusi göstərişlər”). Preparat bazara çıxdıqdan sonra haqqında məlumat verilən əlavə təsirlər aşağıda verilən siyahıda kursivlə verilib.

İnfeksiyalar və invaziyalar:

tez-tez: nazofaringit

Qan və limfa sisteminə pozulmalar:

bəzən: neytropeniya

İmmun sisteminin funksiyasının pozulması:

bəzən: yüksək həssaslıq

nadir hallarda: angionevrotik ödem, allergik reaksiyalar

Metabolizm və qida funksiyalarının pozulması:

tez-tez: iştahanın artması

bəzən: anoreksiya, hipopqlikemiya

Psixi pozulmalar:

tez-tez: eyforiya, şüurun qarışması, qıcıqlanma, dezorientasiya, yuxusuzluq, cinsi həvəsin azalması

bəzən: qarabasmalar, panik tutmalar, narahatlıq, həyəcan, depressiya, məyus əhval-ruhiyyə, depersonalizasiya, sözləri seçməkdə çətinlik, qeyri-adi yuxugörmələr, cinsi həvəsin artması, anorqazmiya, apatiya

Sinir sisteminin funksiyasının pozulması:

çox tez-tez: başgicəllənmə, yuxululuq, baş ağrısı

tez-tez: ataksiya, koordinasiyanın pozulması, titrətmə, dizartriya, amneziya, yaddaşın pisləşməsi, diqqətin pozulması, paresteziya, hipesteziya, sedasiya, balansın pozulması, letargiya,

bəzən: sinkop, stupor, mioklonus, şüurun itməsi, psixomotor hiperaktivlik, diskineziya, postural başgicəllənmə, intension titrəmə, nistaqm, dərkətmə qabiliyyətinin pozulması, *əqli fəaliyyətin azalması*, nitqin pozulması, hiporefleksiya, hiperesteziya, qıqcırma hissi, agevziya (dadbilmə hissinin itməsi), *ümumi əzginlik hissi*

nadir hallarda: qıcolmalar, hipokineziya, parosmiya, disqrafiya

Görmə orqanının funksiyasının pozulması:

tez-tez: qeyri-aydın görmə, diplopiya

bəzən: periferik görmənin itməsi, görmənin itməsi, gözlərin şişməsi, görmə sahəsində nöqsan, görmə itiliyinin pozulması, gözlərdə ağrı, astenopiya, fotopsiya, gözlərdə quruluq, yüksək gözyaşı axması, gözlərin qıcıqlanması

nadir hallarda: görmənin itməsi, keratit, ossilopsiya, qavramanın görmə dərinliyinin dəyişməsi, midriaz, strabizm (çəpgözlük), görmə parlaqlığı

Eşitmə orqanının funksiyasının və balansın pozulması:

tez-tez: vertiqo

bəzən: hiperakuziya

Ürəyin funksiyasının pozulması:

bəzən: taxikardiya, I dərəcəli atrioventikulyar blokada, sinus bradikardiyası, *durğunluq ürək çatışmazlığı*

nadir hallarda: QT-intervalının uzanması, sinus taxikardiyası, sinus aritmiyası

Damarların funksiyasının pozulması:

bəzən: arterial hipotenziya, arterial hipertenziya, qan yığılmaları, hiperemiya, əl-ayağın soyuması

Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi orqanlarının funksiyasının və sredosteniyanın pozulması:

bəzən: tənənfəslik, burundan qanaxma, öskürək, burnun tutulması, rinit, xoruldama, burunda quruluq

nadir hallarda: ağ ciyərlərin şişməsi, boğazda sıxılma hissi

Mədə-bağırsaq traktının funksiyasının pozulması:

tez-tez: qusma, *ürəkbulanma*, qəbizlik, *ishal*, meteorizm, qarnın köpməsi, ağızda quruluq

bəzən: qastroezofageal reflüks, hipersalivasiya, oral hipesteziya

nadir hallarda: assit, pankreatit, *dilin şişməsi*, disfagiya.

Hepatobiliar pozuntular

Bəzən: qaraciyər fermentlərinin artması.

Nadir hallarda: sarılıq.

Çox nadir hallarda: qaraciyər çatışmazlığı, hepatit.

Dəri və dərialtı toxumaların funksiyasının pozulması:

bəzən: populez səpgi, övrə, yüksək tərləmə, qaşınma

nadir hallarda: Stivens-Conson sindromu, soyuq tər

Skelet-əzələ sistemi və birləşdirici toxumanın funksiyasının pozulması:

Tez-tez: əzələ spazmı, artralgiya, kürəkdə ağrı, ətraflarda ağrı, boyun əzələsi spazmı.

Bəzən: oynaqların şişməsi, mialgiya, əzələlərin qıcolması, boyun nahiyyəsində ağrı, əzələlərin rigidliyi

nadir hallarda: rabdomioliz

Böyrəklər və sidik yollarının funksiyasının pozulması:

bəzən: sidiyi saxlaya bilməmə, dizuriya

nadir hallarda: böyrək çatışmazlığı, oliquriya, *sidiyin ləngiməsi*

Cinsi orqanlar və süd vəzilərinin funksiyasının pozulması:

tez-tez: erektil disfunksiya

bəzən: seksual disfunksiya, ejakulyasiyanın ləngiməsi, dismenoreya, süd vəzilərinin ağrıməsi

nadir hallarda: amenoreya, süd vəzilərindən ifrazatın ayrılması, süd vəzilərinin hipertoriyası, ginekomastiya

Ümumi funksiya pozulmaları və yeritmə yerində narahatlıqlar:

tez-tez: periferik ödemlər, ödem, yerişin pozulması, yıxılma, məstolma hissi, qeyri-normal vəziyyət hissi, yüksək yorulma hissi

bəzən: generalizə olunmuş ödemlər, uzun ödemi, döş qəfəsində sıxılma hissi, ağrı, pireksiya, susuzluq, titrəmə, asteniya

Laboratoriya tədqiqatlarının nəticələrinə təsiri

tez-tez: bədən kütləsinin artması

bəzən: qan plazmasında kreatinfosfokinazanın səviyyəsinin artması, alanin aminotransferazanın səviyyəsinin artması, aspartataminotransferazanın səviyyəsinin artması, qanda qlükozanın səviyyəsinin artması, trombositlərin miqdarının azalması, qanda kreatinin səviyyəsinin azalması, qanda kalium qatılığının azalması, bədən kütləsinin azalması

nadir hallarda: qanda leykositlərin miqdarının azalması

Preqabalinin kiçik-müddətli və uzun-müddətli qəbulunu dayandırdıqdan sonra bəzi xəstələrdə ləğvetmə sindromu müşahidə olunub. Yuxusuzluq, baş ağrısı, ürəkbulanma, həyəcan, ishal, qirpəbənzər sindrom, əsəbilik, depressiya, ağrı, qıcolmalar, fiziki asılılığa dəlalət edən hiperhidroz və başgicəllənmə kimi təzahürlər haqqında məlumat verilib. Müalicəyə başlamazdan əvvəl xəstəyə bu haqda məlumat vermək lazımdır.

Qıcolmalar, xüsusilə də, epileptik status və böyük qıcolma tutmaları, preqabalinlə müalicə zamanı və ya onun qəbulu dayandırıldıqdan sonra tez bir zamanda baş verə bilər.

Məlumatlar sübut edir ki, preqabalinlə uzun-müddətli müalicə dayandırıldığı zaman dayandırma əlamətlərinin əmələ gəlməsi və ağırlığı preparatın dozasından asılı ola bilər.

Uşaqlar

İki pediatrik tədqiqatda müşahidə olunan preqabalinin təhlükəsizlik profili (preparatın farmakokinetikası və dözümlülüyü, n=65; birillik açıq əlavə təhlükəsizlik tədqiqatı, n=54) böyük xəstələrdə aparılan tədqiqatlarda müşahidə olunanlara bənzər olub.

Şübhə olunan əlavə təsirlər üzrə hesabatlılıq

Dərman vasitəsinin qeydiyyatından sonra şübhə olunan əlavə təsirlər üzrə hesabatlılıq əhəmiyyətli rol oynayır. Hesabatlılıq dərman vasitəsinin fayda və risk nisbətinin monitorinqini davam etdirməyə imkan verir. Tibb işçilərindən xahiş olunur ki, istənilən şübhə olunan əlavə reaksiyalar haqqında milli hesabatlılıq sistemi vasitəsi ilə məlumat versinlər.

Doza həddinin aşılması

Postmarketing müşahidələrində ən çox preqabalinin həddindən artıq dozada qəbulu zamanı yuxululuq, şüurun dumanlılığı, həyəcan, narahatlılıq kimi əlavə reaksiyalar qeydə alınıb.

Nadir hallarda koma halları qeydə alınıb.

Preqabalinlə doza həddinin aşılmasının müalicəsi ümumi qəbul olunmuş dəstəkləyici tədbirləri və lazım olarsa, hemodializin keçirilməsini əhatə etməlidir.

Buraxılış forması

14 kapsul, polivinilxlorid/polivinildixlorid örtüklü və alüminium folqadan olan konturlu-yuvalı qablaşdırma.

1 və ya 4 konturlu-yuvalı qablaşdırma içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Saxlanma müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.