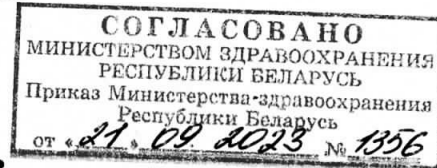


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПРЕГА, 75 мг, капсулы
ПРЕГА, 150 мг, капсулы
ПРЕГА, 300 мг, капсулы

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Прегабалин
Каждая капсула содержит 75 мг, 150 мг, 300 мг прегабалина.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.
Преге, 75 мг, капсулы
Твердые желатиновые капсулы с крышечкой оранжевого цвета и с корпусом белого цвета и надписями черными чернилами: на крышечке – «140», на корпусе – «J».
Преге, 150 мг, капсулы
Твердые желатиновые капсулы с крышечкой белого цвета и с корпусом белого цвета и надписями черными чернилами: на крышечке – «142», на корпусе – «J».
Преге, 300 мг, капсулы
Твердые желатиновые капсулы с крышечкой оранжевого цвета и с корпусом белого цвета и надписями черными чернилами: на крышечке – «145», на корпусе – «J».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Нейропатическая боль

Препарат Преге показан для лечения периферической и центральной нейропатической боли у взрослых.

Эпилепсия

Препарат Преге показан в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Генерализованное тревожное расстройство

Препарат Преге показан 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

Нарушение функции почек

Прегабалин выводится из системного кровотока в основном за счет экскреции почками в виде неизмененного препарата. 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:

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

Прегабалин эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа (50% препарата через 4 часа). 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	Два раза в сутки или Три раза в сутки
≥ 30 и < 60	75	300	Два раза в сутки или Три раза в сутки
≥ 15 и < 30	25-50	150	Один раз в сутки или Два раза в сутки
< 15	25	75	Один раз в сутки
Дополнительная доза после гемодиализа			
	25	100	Однократная доза ⁺

* 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 пожилого возраста

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

Способ применения

Препарат Прега можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Препарат Прега 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 прегабалина при появлении таких симптомов ангионевротического отека, как отек лица, околоушной области или верхних дыхательных путей.

Кожная сыпь

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

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

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые могут повышать 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;

2593 Б-2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

в большинстве случаев это побочное проявление исчезало при продолжении применения препарата. В клинических исследованиях, в которых проводились 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 явления со стороны органа зрения, в том числе потеря зрения, пестрое 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.

Нарушение функции почек

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 противоэпилептических препаратов после достижения контроля над судорогами при добавлении прегабалина к проводимой терапии с целью перехода на монотерапию прегабалином.

Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и продолжительного применения прегабалина у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были отмечены следующие явления: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, перевозность, депрессия, боль, судороги, гипергидроз и головокружение, свидетельствующие о физической зависимости. Следует сообщить пациенту об этом в начале лечения.

На фоне применения прегабалина или вскоре после окончания терапии могут возникать судороги, включая эпилептический статус и малые эпилептические приступы.

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

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, повышется общая частота нежелательных реакций, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы и особенно сонливости, что может быть обусловлено аддитивным эффектом, вызванным сопутствующими лекарственными средствами (например, антиспазматическими 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 применением прегабалина. Пациенты с нарушениями 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, которые лечились противосудорожными средствами на основе определенных показаний, наблюдались случаи суицидального мышления и поведения. Существующие данные мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения противосудорожных препаратов также показали незначительное повышение риска появления суицидального мышления и поведения. Механизм возникновения этого риска неизвестен, а имеющиеся данные не исключают возможности его существования для прегабалина.

Поэтому необходимо внимательно наблюдать за пациентом на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения и назначить соответствующее лечение в случаях его возникновения. Пациенты (и люди, которые за ними ухаживают) должны знать о необходимости обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидального мышления и поведения.

Снижение функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта

В период пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы явления, связанные со снижением функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта (например, непроходимость кишечника, паралитическая непроходимость кишечника и запор), при одновременном применении прегабалина и лекарственных средств, 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]).

Неадекватное применение, потенциальное злоупотребление и зависимость

Сообщалось о случаях неправильного применения и злоупотребления препаратом, а также развития зависимости. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с наличием в анамнезе злоупотребления лекарственными средствами и вести наблюдение за такими пациентами с целью выявления признаков неправильного применения, злоупотребления прегабалином или развития зависимости (сообщалось о развитии устойчивости, повышении дозы препарата и поведении, направленном на поиск лекарственного средства).

Энцефалопатия

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

Женщины детородного возраста/Контрацепция

Использование прегабалина в первом триместре беременности может вызвать серьезные врожденные дефекты у будущего ребенка. Прегабалин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда польза для матери явно превышает потенциальный риск для плода. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения (см. раздел 4.6).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку прегабалин преимущественно экскретируется в неизмененном 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 средствами или быть объектом подобного взаимодействия.

*Исследования *in vivo* и популяционный фармакокинетический анализ*

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом. Установлено, что пероральные противодиабетические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Пероральные контрацептивы, норэтистерон и/или этинилэстрадиол

Одновременное применение прегабалина 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 средствами у лиц пожилого возраста

Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий у добровольцев пожилого возраста не проводились. Исследования взаимодействия с лекарственными средствами 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 (см. раздел 5.3).

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 воздей-

2593 Б-2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ствию прегабалина, по сравнению с группой лиц, не подвергавшихся воздействию прегабалина (5,9 % в сравнении 4,1 %).

Риск СВІР 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 Прега не следует применять у беременных женщин без явной необходимости (когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Лактация

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

Фертильность

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 Прега может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Прега может вызывать головокружение и сонливость, и потому может влиять на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами, работы со сложной техникой или выполнения других потенциально опасных видов работ 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 явления, 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). В каждой группе частоты встречаемости нежелательные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

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

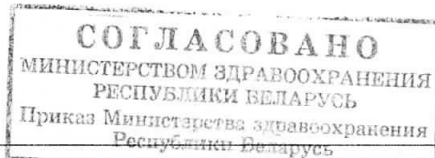
При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной повреждением спинного мозга, отмечено повышение общей частоты нежелательных реакций, частоты нежелательных реакций со стороны ЦНС и в особенности сонливости (см. раздел 4.4).

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

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Инфекции и инвазии	
Часто	Назофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	<i>Гиперчувствительность</i>
Редко	<i>Ангионевротический отек, аллергическая реакция</i>
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Повышенный аппетит
Нечасто	Анорексия и гипогликемия
Психические нарушения	
Часто	Состояние эйфории, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница и снижение либидо
Нечасто	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
Редко	Расторможенность, суицидальное поведение, суицидальные мысли
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение, сонливость, головная боль
Часто	Атаксия, нарушение координации, тремор,

2593 Б-2023



	дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезии, гипестезии, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность
Нечасто	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, гиперестезия, ощущение жжения, агевзия и <i>общее недомогание</i>
Редко	<i>Судороги</i> , паросмия, гипокинезия и дисграфия и паркинсонизм.
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нечеткое зрение и диплопия
Нечасто	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
Редко	<i>Потеря зрения</i> , кератит, осциллопия, нарушение объемного зрения, мидриаз, страбизм и яркость зрительного восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	Вертиго
Нечасто	Гиперакузия
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Тахикардия, атриовентрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия и <i>застойная сердечная недостаточность</i>
Редко	<i>Удлинение интервала QT</i> , синусовая тахикардия и синусовая аритмия
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови, гиперемия и холодные конечности
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и среднего уха	
Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, капель, заложенность носа, ринит, храп и сухость слизистой носа

2593 Б-2023



Редко	Отек легких и чувство стеснения в горле
Частота неизвестна	Угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота и сухость во рту
Нечасто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперсекреция слюнных желез и оральная гипестезия
Редко	Асцит, панкреатит, отек языка и дисфагия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Повышение активности печеночных ферментов*
Редко	Желтуха
Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	Папулезная сыпь, крапивница, гипергидроз и зуд
Редко	Синдром Стивенса - Джонсона, холодный пот, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	Мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника
Нечасто	Опухание суставов, миалгия, мышечная судорога, боль в шее и ригидность мышц
Редко	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Недержание мочи, дизурия
Редко	Почечная недостаточность, олигурия, задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	Эректильная дисфункция
Нечасто	Сексуальная дисфункция, отсроченная эякуляция, дисменорея и боль в молочной железе
Редко	Аменорея, выделения из молочной железы, увеличение молочных желез и гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, утомляемость
Нечасто	Генерализованный отек, отек лица, сдавление в груди, боль, гипертермия, жажда, озноб и астения

Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	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
Редко	Снижение количества лейкоцитов

* Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ).

После прекращения краткосрочного и продолжительного лечения прегабалином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Были отмечены следующие реакции: бессонница, головная боль, тошнота, тревожность, диарея, гриппоподобный синдром, судороги, перевозность, депрессия, боль, гипергидроз и головокружение, свидетельствующие о физической зависимости. 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.

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 16 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 явлениями, наблюдавшимися во время 14-дневного исследования в процессе лечения прегабалином, 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<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, Таблица 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.

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 2 раза/сут и продолжительностью до 8 недель с режимом дозирования 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 неделе и сохранялось на протяжении 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 2 раза/сут или 3 раза/сут. В целом, профили безопасности и эффективности режимов дозирования 2 раза/сут и 3 раза/сут были схожими.

Снижение частоты приступов отмечали на 1 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 явления, 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 явлениями, наблюдавшимися у взрослых. Результаты 12-недельного плацебо-контролируемого исследования с участием 295 детей в возрасте от 4 до 16 лет и 14-дневного плацебо-контролируемого исследования с участием 175 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, проведенных 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 в 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 2 раза/сут. Прегабалин 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.

НД РБ
2593 Б-2023



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

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 4-8 недель у 52% пациентов, получавших 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 многократном приеме лекарственного средства. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет $\geq 90\%$ и не зависит от дозы препарата. При повторном применении равновесное состояние достигается через 24-48 часов. Скорость абсорбции 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 абсорбции.

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 меченого 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 лекарственного средства. 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 лекарственного средства (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 предсказывать исходя из данных фармакокинетики при однократном приеме. Поэтому необходимость в рутинном мониторинге концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

Особые группы пациентов

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 пациентам после гемодиализа - дополнительные дозы лекарственного средства (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 неизменном 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 приема прегабалина внутрь патогцак у детей всех возрастных групп было схожим и варьировало в диапазоне от 0,5 часов до 2 часов после приема лекарственного средства.

В каждой возрастной группе отмечалось линейное увеличение C_{max} и AUC прегабалина с увеличением дозы лекарственного средства. 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 лекарственного средства, а масса тела была значимой ковариатой для видимого объема распределения при пероральном приеме лекарственного средства 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).

Пол

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

Лица пожилого возраста

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 понадобиться снижение дозы прегабалина (см. раздел 4.2, Таблица 1).

Женщины, кормящие грудью

Оценку фармакокинетики прегабалина выполняли 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 у животных прегабалин в клинически значимых дозах хорошо переносился. В исследованиях токсичности многократных доз у крыс и обезьян наблюдались эффекты на ЦНС, включая гипоактивность, гиперактивность и атаксию. Увеличение частоты случаев атрофии сетчатки, обычно наблюдаемой у пожилых крыс-альбиносов, наблюдалось после длительного воздействия прегабалина в дозах в ≥ 5 раз превышающих среднюю дозу максимально рекомендованной клинической дозы для человека.

Прегабалин не обладал тератогенностью в исследованиях на мышах, крысах или кроликах. Фетальная токсичность у крыс и кроликов наблюдалась только при дозах, достаточно превышающих дозу для человека. В исследованиях пренатальной/постнатальной токсичности прегабалин индуцировал эмбриофетальную токсичность у потомства крыс в дозах в 2 раза больше максимально рекомендованной дозы для человека.

Побочные эффекты на фертильность у самцов и самок крыс наблюдались только в дозах, достаточно превышающих терапевтические дозы. Побочные эффекты на мужские половые органы и характеристики спермы были обратимыми и происходили только при дозах, достаточно превышающих терапевтические дозы, или были связаны со спонтанными дегенеративными процессами в мужских половых органах у крыс. Поэтому данные эффекты считались малозначительными или вообще клинически не значимыми.

На основании результатов тестов *in vitro* и *in vivo* прегабалин не обладает генотоксичностью.

Двухлетние исследования канцерогенности прегабалина проводились у крыс и мышей. У крыс не наблюдалось развития никаких опухолей при воздействии дозы до 24 раз больше средней дозы для человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе 600 мг/сут. У мышей не наблюдалось увеличения числа опухолей в дозах, сходных со средней дозой для человека, но при более высокой дозе наблюдалась повышенная частота развития гемангиосаркомы. Негенотоксический механизм прегабалин-индуцированного образования опухоли у мышей включает изменения тромбоцитов и связанную с ними пролиферацию эндотелиальных клеток. Эти изменения тромбоцитов не наблюдались у крыс или людей по данным краткосрочных и ограниченных долгосрочных клинических исследований. Нет доказательств, подтверждающих риск для человека.

У неполовозрелых крыс виды токсичности качественно не отличаются от тех, которые наблюдались у взрослых крыс. Однако неполовозрелые крысы были более чувствительны. При воздействиях 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 неполовозрелых крыс через 1-2 недели после воздействия дозы, более чем в 2 раза превышающей терапевти-

ческую дозу для человека. Через девять недель после воздействия этот эффект уже не наблюдался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: маннитол, крахмал кукурузный, тальк;

состав капсулы:

для дозировки 150 мг: желатин, титана диоксид (Е 171), вода очищенная;

для дозировок 75 мг, 300 мг: желатин, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Неспримесимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света при температуре не выше 25°C.

6.5 Форма выпуска и упаковка

Капсулы 75 мг, 150 мг:

По 10 или 14 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки ПВХ вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона №10х1, №10х2, №10х3, №10х6 или №14х1, №14х2, №14х5;

Капсулы 300 мг:

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки ПВХ вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона №10х1, №10х2.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Белалек», Республика Беларусь

222223, Минская область, Смолевичский район,

Китайско-Белорусский промышленный парк «Великий камень»;

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

23/06/2830

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

2593 Б-2023

Дата подтверждения регистрации: 2 июня 2023



10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

06/2023