

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

Габапентин, 100 мг, капсулы

Габапентин, 300 мг, капсулы

Габапентин, 400 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: габапентин.

Габапентин, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100,0 мг габапентина.

Габапентин, 300 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 300,0 мг габапентина.

Габапентин, 400 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 400,0 мг габапентина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Габапентин, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы белого цвета, с надписями, нанесенными черными чернилами: на корпусе капсулы – «02»; на крышечке капсулы – «D». Содержимое капсулы – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Габапентин, 300 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы желтого цвета, крышечка капсулы желтого цвета, с надписями, нанесенными черными чернилами: на корпусе капсулы – «03»; на крышечке капсулы – «D». Содержимое капсулы – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Габапентин, 400 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус капсулы оранжевого цвета, крышечка капсулы оранжевого цвета, с надписями, нанесенными черными чернилами: на корпусе капсулы – «04»; на крышечке капсулы – «D». Содержимое капсулы – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат Габапентин применяется по следующим показаниям:

Нейропатическая боль

Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эффективность и безопасность у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены.

Эпилепсия

Монотерапия парциальных судорог при эпилепсии с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог при эпилепсии с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Нейропатическая боль у взрослых

Начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут. Необходимо учитывать, что при применении габапентина в дозе более 1800 мг/сут дополнительная эффективность не отмечается.

Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или можно увеличивать дозу постепенно до 900 мг в сутки в течение первых 3-х дней по следующей схеме:

1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки;

2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки;

3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки.

Парциальные судороги

При эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Доза препарата при этом определяется лечащим врачом в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности препарата.

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: эффективная доза – от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день или увеличивать постепенно до 900 мг по схеме, описанной выше (см. подраздел «Нейропатическая боль у взрослых»). В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут (разделенных на 3 равных приема). У некоторых пациентов

может быть целесообразным более медленное повышение дозы. Минимальное время, за которое можно повысить дозу до 1800 мг/сут составляет 1 неделя, 2400 мг/сут – 2 недели, а для достижения максимальной суточной дозы 3600 мг/сут необходимо не менее 3 недель. В длительных открытых клинических исследованиях была отмечена хорошая переносимость препарата в дозах до 4800 мг/сут. Общая суточная доза должна быть разделена на три приема.

Максимальный интервал между дозами не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Вследствие возрастного снижения функции почек пожилым пациентам может требоваться коррекция дозы (более подробная информация в Таблице 1). Сонливость, периферические отеки и астения у пожилых пациентов могут встречаться чаще.

Пациенты в тяжелом состоянии

У пациентов в тяжелом состоянии, например, в случае пониженной массы тела, после трансплантации органов и т.д., дозу следует повышать медленнее, либо используя меньшие дозы, либо делая большие интервалы перед повышением дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы габапентина согласно Таблице 1:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза (мг/сут)*
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
<15***	150**-300

* Суточную дозу следует назначать в три приема;

** Назначают по 300 мг через день.

*** У пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин суточную дозу необходимо уменьшать пропорционально клиренсу креатинина (например, пациент с клиренсом креатинина 7,5 мл/мин должен принимать половину дозы, которую получает пациент с клиренсом креатинина 15 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, которые ранее не принимали габапентин, препарат рекомендуется назначать в насыщающей дозе 300-400 мг, а затем применять его по 200-300 мг каждые 4 ч гемодиализа.

Для пациентов со сниженной функцией почек, проходящих диализ, поддерживающая доза габапентина должна подбираться в соответствии с рекомендациями, представленными в Таблице 1. В дополнение к поддерживающей терапии рекомендуется прием 200-300 мг габапентина после каждой 4-часовой процедуры диализа.

Дети

Дети в возрасте 3-12 лет: начальная доза препарата варьирует от 10 до 15 мг/кг/сут, которую назначают равными дозами 3 раза в день и повышают до эффективной приблизительно в течение 3-х дней. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте 5 лет и старше составляет 25-35 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте от 3-х до 5 лет составляет 40 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Отмечена хорошая переносимость препарата в дозах до 50 мг/кг/сут при длительном применении. Максимальный интервал между приемом доз препарата не должен превышать 12 часов во избежание возобновления судорог.

Нет необходимости контролировать концентрацию габапентина в плазме крови. Он может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме крови или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке.

Способ применения

Габапентин назначают внутрь независимо от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели

4.3. Противопоказания

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

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицидальные мысли и поведение

Сообщалось о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств продемонстрировал небольшое повышение риска возникновения суицидальных

мыслей и поведения. Механизм повышения развития риска суицидальных идей неизвестен.

Наблюдались случаи суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших лечение габапентином в ходе пострегистрационного применения (см. раздел 4.8).

В случае появления признаков суицидальных мыслей или поведения, пациентам (или лицам, осуществляющим уход за ними), следует обратиться к врачу.

Пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков суицидальных мыслей и поведения, а также следует рассмотреть необходимость проведения соответствующего лечения. В случае появления суицидальных мыслей и поведения следует рассмотреть возможность прекращения терапии габапентином.

Острый панкреатит

В случае развития острого панкреатита на фоне применения габапентина необходимо оценить возможность отмены препарата (см. раздел 4.8).

Судороги (синдром «отмены»)

Хотя синдром «отмены», сопровождающийся развитием судорог, при лечении габапентином не отмечен, резкое прекращение терапии противосудорожными препаратами у пациентов с эпилепсией может провоцировать развитие эпилептического статуса (см. раздел 4.2).

Как и при применении других противосудорожных препаратов, на фоне применения габапентина возможно увеличение частоты судорог или появление другого типа судорог.

Так же, как и в случае с другими антиконвульсантами, попытки отменить все сопутствующие противосудорожные препараты, чтобы начать монотерапию габапентином в случае рефрактерности к лечению у пациентов, принимающих несколько антиконвульсантов, в основном не заканчиваются успехом.

Считается, что габапентин неэффективен при первичных генерализованных припадках, например, абсансах, и даже может ухудшить клиническую картину у таких пациентов. В связи с этим применять габапентин у пациентов со смешанными припадками, включая абсансы, следует с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Систематические исследования пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимающих габапентин, не проводились. В двойном слепом исследовании применения габапентина при нейропатической боли у пациентов в возрасте 65 лет и старше наблюдалась более высокая частота сонливости, периферических отеков и астении по сравнению с пациентами в возрасте младше 65 лет. За исключением этих результатов при клиническом

обследовании данной группы пациентов было показано, что профиль побочных эффектов у них не отличается от остальных.

Злоупотребление и зависимость

В базе данных пострегистрационных наблюдений имеются сообщения о случаях злоупотребления препаратом и зависимости от него. Как и в случае любого препарата, влияющего на центральную нервную систему (ЦНС), врачам следует тщательно изучать анамнез пациентов на предмет злоупотребления препаратами и наблюдать за ними с целью выявления возможных признаков злоупотребления габапентином (например, стремление необоснованно получить препарат, развитие устойчивости к терапии габапентином, необоснованное повышение дозы препарата).

DRESS-синдром

На фоне приема противоэпилептических препаратов, в том числе габапентина, сообщалось о случаях развития тяжелых жизнеугрожающих реакций гиперчувствительности, таких как лекарственная сыпь с сопутствующей эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.8). Необходимо помнить о том, что ранние признаки реакции гиперчувствительности, такие как повышение температуры тела, лимфаденопатия, могут развиваться даже в отсутствии кожной сыпи. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленное обследование пациента. Если не найдено других причин, кроме применения габапентина, применение препарата следует отменить.

Анафилаксия

Прием габапентина может привести к развитию анафилаксии. Следующие симптомы и признаки отмечали в случаях развития анафилаксии на фоне приема габапентина: затруднение дыхания, отек губ, горла и языка, также отмечалось выраженное снижение артериального давления, требующее срочного медицинского вмешательства. Следует предупредить пациентов о том, что при развитии признаков или симптомов развития анафилаксии следует прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.8).

Лабораторные тесты

При совместном применении габапентина и других противосудорожных средств были зарегистрированы ложноположительные результаты при определении белка в моче с помощью тест-полосок Ames N-Multistix SG®. Для определения белка в моче рекомендуется пользоваться более специфичным методом преципитации сульфосалициловой кислотой.

Влияние на ЦНС

Во время лечения габапентином наблюдались случаи головокружения и сонливости, которые могут увеличивать вероятность получения случайной травмы (при падении). В пострегистрационном периоде также сообщалось о случаях спутанности сознания, потери сознания и нарушения умственной деятельности. Поэтому пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность до тех пор, пока им не станут известны возможные эффекты этого лекарственного препарата.

Одновременное применение опиоидных анальгетиков и других лекарственных препаратов, подавляющих ЦНС

При одновременном применении с опиоидными анальгетиками может отмечаться повышение концентрации габапентина в плазме крови. В связи с этим пациентам, которым требуется проведение одновременной терапии с лекарственными препаратами, подавляющими ЦНС, включая опиоидные анальгетики, нуждаются в тщательном наблюдении на предмет развития признаков угнетения ЦНС, таких как сонливость, седация и угнетение функции дыхания. Дозы габапентина или одновременно применяемых препаратов, подавляющих ЦНС, включая опиоидные анальгетики, должны быть снижены соответствующим образом (см. раздел 4.5).

Следует соблюдать осторожность при назначении габапентина одновременно с опиоидами в связи с риском угнетения ЦНС. В популяционном наблюдательном исследовании с использованием контрольной группы у пациентов, принимающих опиоиды, одновременное назначение опиоидов и габапентина было связано с повышенным риском возникновения смертельных исходов, связанных с применением опиоидов, по сравнению с применением только опиоидов (скорректированное отношение шансов [сОШ], 1.49 [95% ДИ, 1.18 до 1.88, $p < 0.001$]).

Совместное применение с антацидами

Габапентин рекомендуется принимать примерно через 2 ч после приема антацида.

Дети

Влияние длительной терапии (более 36 недель) габапентином на способность к обучению, интеллект и развитие ребенка достаточно не изучено. Следует оценить соотношение возможного риска и пользы при назначении длительной терапии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеются сообщения о спонтанных случаях, а также по информации из литературных источников возможно угнетение дыхания, симптомы седации и смерть, связанные с приемом габапентина при одновременном назначении с лекарственными препаратами, подавляющими ЦНС, включая опиоидные анальгетики. В некоторых из этих случаев

авторы считали, что одновременное применение габапентина с опиоидами является особой проблемой у ослабленных пациентов, у пожилых пациентов, у пациентов с серьезными сопутствующими респираторными заболеваниями, у пациентов, которым одновременно назначается несколько лекарственных средств, и у пациентов, которые злоупотребляют психоактивными веществами.

При применении 600 мг габапентина через 2 часа после приема морфина в виде капсул с пролонгированным высвобождением по 60 мг отмечается увеличение среднего значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) габапентина на 44 % по сравнению с монотерапией габапентином, что ассоциируется с увеличением болевого порога (холодовой прессорный тест). Клиническое значение этого изменения не установлено, фармакокинетические характеристики морфина при этом не изменялись. Побочные эффекты морфина при одновременном применении с габапентином не отличались от таковых при приеме морфина одновременно с плацебо. Степень взаимодействия данных препаратов в других дозах неизвестна.

Взаимодействия между габапентином и фенобарбиталом, фенитоином, вальпроевой кислотой и карбамазепином не отмечено. Фармакокинетика габапентина в равновесном состоянии одинакова у здоровых людей и пациентов, получающих другие противосудорожные средства. Одновременное применение габапентина с пероральными контрацептивами, содержащими норэтистерон и (или) этинилэстрадиол, не сопровождается изменениями фармакокинетики обоих компонентов.

Одновременное применение габапентина с антацидами, содержащими алюминий и магний, сопровождается снижением биодоступности габапентина примерно на 24% (см. раздел 4.4).

Пробенецид не влияет на почечную экскрецию габапентина.

Небольшое снижение (14 %) почечной экскреции габапентина при одновременном приеме циметидина, вероятно, не имеет клинического значения.

При одновременном применении напроксена (250 мг) и габапентина (125 мг) отмечалось повышение абсорбции габапентина с 12 % до 15 %. Габапентин не оказывает влияния на фармакокинетические параметры напроксена. Указанные дозы препаратов меньше минимальных терапевтических. Одновременное применение данных препаратов в больших дозах не изучалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Общий риск, обусловленный эпилепсией и противоэпилептическими препаратами

Риск рождения детей с врожденными аномалиями у матерей, которые проходят лечение противосудорожными препаратами, увеличивается в 2-3 раза. Чаще всего наблюдается расщелина верхней губы и неба, пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. При этом одновременное применение нескольких противосудорожных препаратов может быть связано с большим риском пороков развития, чем в случае монотерапии. Поэтому, если это возможно, следует применять только один из противосудорожных препаратов. Женщинам детородного возраста, а также всем женщинам, у которых возможно наступление беременности, следует проконсультироваться у квалифицированного специалиста. В случае если женщина планирует беременность, следует еще раз оценить необходимость продолжения противосудорожной терапии. При этом противосудорожные препараты не следует отменять резко, так как это может вести к возобновлению припадков с тяжелыми последствиями для матери и ребенка. В редких случаях у детей, матери которых страдают эпилепсией, наблюдалась задержка развития. Невозможно установить, связана ли задержка развития ребенка с генетическими или социальными факторами, болезнью матери или противосудорожной терапией.

Риск, обусловленный габапентином

Габапентин проникает через плаценту. При применении габапентина сообщалось о врожденных пороках развития и неблагоприятных исходах беременности, однако, адекватные контролируемые исследования применения препарата у беременных женщин отсутствуют, и невозможно сделать однозначное заключение о связи габапентина с повышенным риском врожденных аномалий или других неблагоприятных исходах развития при применении его во время беременности. Риск развития врожденных аномалий в 2-3 раза возрастает у потомства женщин, получавших лечение противосудорожными лекарственными средствами. В экспериментах на животных была показана токсичность препарата в отношении плода. В отношении возможного риска у людей данных нет. Поэтому габапентин следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

В случаях, о которых имеются сообщения, нельзя с уверенностью говорить о том, сопровождается или нет применение габапентина во время беременности повышением риска пороков развития, во-первых, из-за наличия собственно эпилепсии, во-вторых, из-за применения других противосудорожных препаратов.

Лактация

Габапентин выводится с грудным молоком, влияние его на вскармливаемого ребенка неизвестно, поэтому во время кормления грудью препарат Габапентин следует назначать только в том случае, если польза для матери значительно превышает риск для младенца.

Фертильность

В исследованиях на животных не отмечали влияние габапентина на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время приема препарата пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами или заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, до подтверждения отсутствия негативного влияния препарата на выполнение этих функций. Габапентин влияет на ЦНС и может вызвать головокружение, сонливость, спутанность сознания, потерю сознания или другие симптомы со стороны ЦНС. Даже при незначительной или умеренной выраженности эти нежелательные эффекты могут быть потенциально опасными для пациентов, управляющих транспортными средствами или другими механизмами. Особенно велика такая вероятность в начале лечения или после повышения дозы габапентина.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте их возникновения. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	вирусные инфекции	очень часто
	пневмония	часто
	инфекция дыхательных путей	часто
	инфекция мочевыделительной системы	часто
	другие виды инфекции	часто
	средний отит	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения	часто
	тромбоцитопения	неизвестно

Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции, включая крапивницу	нечасто
	гиперчувствительность, включая системные реакции, такие как лихорадка, сыпь, гепатит, лимфаденопатия, эозинофилия и другие	неизвестно
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	часто
	повышение аппетита	часто
Психические нарушения	враждебность	часто
	спутанность сознания	часто
	депрессия	часто
	беспокойство	часто
	нервозность	часто
	нарушение мышления	часто
	эмоциональная лабильность	часто
	ухудшение психического состояния	нечасто
	суицидальные мысли	неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	галлюцинации	неизвестно
	сонливость	очень часто
	головокружение	очень часто
	атаксия	очень часто
	судороги	часто
	гиперкинезия	часто
	дизартрия	часто
	амнезия	часто
	тремор	часто
	бессонница	часто
	головная боль	часто
	нарушение чувствительности (например, парестезии, гипестезия)	часто
	нарушение координации	часто
	нистагм	часто
	усиление, ослабление или отсутствие рефлексов	часто
	гипокинезия	нечасто
	потеря сознания	редко
	другие нарушения движения (например, хореоатетоз, дискинезия, дистония)	неизвестно
Нарушения со стороны органа зрения	нарушения зрения (такие как амблиопия, диплопия)	часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	часто
	шум в ушах	неизвестно

Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	симптомы вазодилатации	часто
	артериальная гипертензия	часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка	часто
	бронхит	часто
	фарингит	часто
	кашель	часто
	ринит	часто
Желудочно-кишечные нарушения	запор	часто
	диарея	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта или глотки	часто
	диспепсия	часто
	метеоризм	часто
	тошнота	часто
	рвота	часто
	боль в животе	часто
	заболевания зубов	часто
	гингивит	часто
	панкреатит	неизвестно
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит	неизвестно
	желтуха	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	отек лица	часто
	пурпура (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникавшие при физической травме)	часто
	кожная сыпь	часто
	акне	часто
	зуд кожи	часто
	синдром Стивенса-Джонсона	неизвестно
	ангионевротический отек	неизвестно
	анафилаксия	неизвестно
	мультиформная эритема	неизвестно
	алопеция	неизвестно
	лекарственная кожная сыпь, включая эозинофилию и системные реакции (см. раздел 4.4)	неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	миалгии	часто
	артралгия	часто
	боль в спине	часто
	подергивания мышц	часто

	рабдомиолиз	неизвестно
	миоклонус	неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	недержание мочи	неизвестно
	острая почечная недостаточность	неизвестно
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	импотенция	часто
	увеличение в объеме молочных желез	неизвестно
	гинекомастия	неизвестно
	половая дисфункция (включая изменения либидо, нарушения эякуляции и аноргазмию)	неизвестно
Общие нарушения и реакции в месте введения	утомляемость	очень часто
	лихорадка	очень часто
	периферические отеки	часто
	нарушение походки	часто
	астения	часто
	боль различной локализации	часто
	общее недомогание	часто
	гриппоподобный синдром	часто
	генерализованный отек	нечасто
	падения	нечасто
	синдром отмены (чаще всего отмечались следующие побочные эффекты: беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации и повышенное потоотделение)	неизвестно
	боль в груди	неизвестно
Лабораторные и инструментальные данные	снижение концентрации лейкоцитов	часто
	повышение массы тела	часто
	повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и концентрации билирубина в плазме крови	нечасто
	гипергликемия	нечасто
	гипогликемия (преимущественно у пациентов с сахарным диабетом)	редко
	гипонатриемия	неизвестно
	повышение активности креатинфосфокиназы	неизвестно
Травмы, интоксикации и	травмы, переломы, ссадины,	часто

осложнения процедур	связанные с падениями
---------------------	-----------------------

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне терапии габапентином, однако причинно-следственная связь с габапентином остается неясной (см. раздел 4.4). Имеются сообщения о случаях миопатии с повышением активности креатинкиназы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.

Дети

Случаи инфекции дыхательных путей, среднего отита, бронхита и судорог были отмечены только в клинических исследованиях у детей. Кроме того, в клинических исследованиях сообщалось о случаях агрессивного поведения и гиперкинезов у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

При однократном приеме 49 г габапентина наблюдались следующие симптомы: головокружение, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость, потеря сознания, состояние заторможенности и диарея легкой степени, которые полностью исчезали при проведении симптоматической терапии.

Следует учитывать, что после приема высоких доз габапентина, уменьшается его всасывание в кишечнике.

При передозировке габапентином возможно развитие комы, особенно при одновременном применении других лекарственных препаратов, подавляющих ЦНС.

4.9.1. Дополнительные сведения об особых группах пациентов

Несмотря на то, что габапентин может выводиться при гемодиализе, имеющийся опыт показывает, что обычно подобной необходимости не возникает. Гемодиализ может быть показан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

В рамках экспериментов на мышах и крысах, которым препарат вводился в дозах до 8000 мг/кг, не удалось установить значение летальной дозы габапентина при пероральном введении. Признаки острой токсичности у животных включали атаксию, затруднение дыхания, птоз, гипоактивность или возбуждение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX12

Механизм действия

Точный механизм действия габапентина неизвестен.

Химическая структура габапентина аналогична структуре нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), однако механизм его действия отличается от других активных веществ, взаимодействующих с синапсами ГАМК, таких как вальпроаты, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы обратного захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарства ГАМК. В исследованиях *in vitro* с меченым радиоизотопом габапентином в головном мозге крыс были обнаружены новые области связывания препарата с белками, в том числе неокортекс и гиппокамп, что может иметь отношение к противосудорожной и анальгетической активности габапентина и его производных. Было установлено, что местом связывания габапентина является α_2 - δ -субъединица потенциалзависимых кальциевых каналов.

Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с рецепторами других лекарственных средств или нейротрансмиттеров, присутствующими в головном мозге, включая рецепторы ГАМК_A, ГАМК_B, бензодиазепиновыми, глутаматными, глициновыми и N-метил-D-аспартатными рецепторами.

В отличие от фенитоина и карбамазепина габапентин не взаимодействует с натриевыми каналами в условиях *in vitro*. В ряде тест-систем *in vitro* применение габапентина приводило к частичному снижению ответа на агонист глутамата, N-метил-D-аспартат, но только в концентрации, превышающей 100 мкмоль/л, что недостижимо в условиях *in vivo*.

В условиях *in vitro* применение габапентина приводит к незначительному снижению высвобождения моноаминовых нейромедиаторов. Введение габапентина крысам приводит к увеличению скорости метаболизма ГАМК в некоторых областях головного мозга,

аналогично эффекту вальпроата натрия, однако эффект наблюдается в других отделах головного мозга. Связь описанных разнообразных эффектов габапентина с его противосудорожной активностью еще предстоит установить. У животных габапентин легко проникает в ткань головного мозга и предотвращает судороги, спровоцированные максимальным электрошоком, химическими конвульсантами, в том числе ингибиторами синтеза ГАМК, а также в случае генетических моделей судорожных синдромов.

Клиническая эффективность и безопасность

В рамках клинического исследования адъювантной терапии парциальных судорожных приступов у детей в возрасте от 3 до 12 лет было продемонстрировано наличие количественных, но статистически недостоверных различий по частоте снижения количества приступов на 50 % в группе габапентина по сравнению с группой плацебо. Дополнительный анализ частоты ответа на терапию в зависимости от возраста (при рассмотрении возраста как непрерывной переменной или при выделении двух возрастных подгрупп: 3-5 лет и 6-12 лет) не выявили статистически достоверного влияния возраста на эффективность терапии.

Результаты данного дополнительного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Ответ (улучшение на >50 %) в зависимости от лечения и возраста, популяция МИТТ*

Возрастная	Плацебо	Габапентин	Значение p
< 6 лет	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6-12 лет	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* Модифицированная популяция в зависимости от назначенного лечения (МИТТ) определялась как совокупность всех пациентов, рандомизированных в группу исследуемой терапии и имевших подлежащие оценке дневники судорожных приступов за период длительностью 28 дней в рамках исходной и двойной слепой фаз исследования.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность габапентина имеет тенденцию к снижению с увеличением дозы препарата. После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) габапентина в плазме крови достигается через 2-3 ч. Абсолютная биодоступность при приеме капсул дозировки 300 мг составляет около 60 %. Пища, в том числе с большим содержанием жиров, не оказывает клинически значимого влияния на параметры фармакокинетики габапентина. Фармакокинетика габапентина не изменяется при многократном приеме препарата. Несмотря на то, что в рамках клинических исследований концентрация габапентина в плазме крови обычно варьировала в диапазоне 2 мкг/мл – 20 мкг/мл, она не позволяла

прогнозировать ни эффективность, ни безопасность препарата. Параметры фармакокинетики представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сводные средние (CV, %) параметры фармакокинетики габапентина в равновесном состоянии при многократном приеме с интервалом дозирования длительностью восемь часов.

Параметры фармакокинетики	300 мг (n=7)		400 мг (n=14)		800 мг (n=14)	
	среднее	(% CV)	среднее	(% CV)	среднее	(% CV)
$C_{\max}$ (мкг/мл)	4,02	24	5,74	38	8,71	29
$t_{\max}$ (ч)	2,7	18	2,1	54	1,6	76
$T_{1/2}$ (ч)	5,2	12	10,8	89	10,6	41
AUC(0-8) (мкг·ч/мл)	24,8	24	34,5	34	51,4	27
Ae% (%)	данные отсутствуют	данные отсутствуют	47,2	25	34,4	37

$C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови в состоянии устойчивого равновесия,

$t_{\max}$ – время достижения $C_{\max}$

$T_{1/2}$ – период полувыведения.

AUC(0-8) – площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в равновесном состоянии в период от 0 до 8 часов после приема препарата.

Ae% – доля препарата, элиминировавшегося с мочой в неизмененном виде за период от 0 до 8 часов после приема препарата, в процентах от принятой дозы.

Распределение

Габапентин не связывается с белками плазмы крови и имеет объем распределения 57,7 л.

У пациентов с эпилепсией концентрация габапентина в спинномозговой жидкости составляет около 20% от минимальной равновесной концентрации в плазме крови.

Габапентин выделяется в грудное молоко.

Биотрансформация

Данные о метаболизме габапентина в организме человека отсутствуют. Габапентин не вызывает индукции неспецифических оксидаз печени, ответственных за метаболизм лекарственных средств.

Элиминация

Габапентин выводится в неизмененном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови не зависит от принятой дозы и составляет в среднем 5-7 ч.

У пожилых людей и пациентов с нарушенной функцией почек клиренс габапентина из плазмы крови снижается. Константа скорости выведения, плазменный клиренс и почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны клиренсу креатинина. Габапентин удаляется из плазмы крови при гемодиализе. Пациентам с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Линейность/нелинейность параметров фармакокинетики

Биодоступность габапентина снижается с увеличением принятой дозы, что влечет за собой нелинейность параметров фармакокинетики, которые включают в расчет показатель биодоступности (F), например, $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Фармакокинетика элиминации (фармакокинетические параметры, не включающие F , такие как CLr и $T_{1/2}$) лучше всего описываются линейной моделью. Равновесные концентрации габапентина в плазме крови являются предсказуемыми на основании данных по кинетике при однократном приеме.

Дети

Фармакокинетика габапентина у детей изучалась у 50 здоровых добровольцев в возрасте от 1 месяца до 12 лет. В целом, концентрация габапентина в плазме крови у детей старше 5 лет аналогична таковой у взрослых при применении препарата в эквивалентной дозе при расчете на 1 кг массы тела (мг/кг).

В рамках исследования фармакокинетики у 24 здоровых детей в возрасте от 1 до 48 месяцев параметры экспозиции препарата (AUC) были приблизительно на 30 % ниже, C_{max} – ниже, а клиренс – выше при расчете на единицу массы тела по сравнению с доступными опубликованными данными по кинетике препарата у детей в возрасте старше 5 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Габапентин, 100 мг, капсулы

крахмал кукурузный,

тальк;

состав оболочки капсулы:

титана диоксид,

натрия лаурилсульфат,

желатин;

чернила:

шеллак,

этанол,

изопропанол,

бутанол,

пропиленгликоль,

краситель железа оксид черный,

калия гидроксид,

аммиака раствор концентрированный,

вода очищенная.

Габапентин, 300 мг, капсулы

крахмал кукурузный,

тальк;

состав оболочки капсулы:

краситель железа оксид желтый,

титана диоксид,

натрия лаурилсульфат,

желатин;

чернила:

шеллак,

этанол,

изопропанол,

бутанол,

пропиленгликоль,

краситель железа оксид черный,

калия гидроксид,

аммиака раствор концентрированный,

вода очищенная.

Габапентин, 400 мг, капсулы

крахмал кукурузный,

тальк;

состав оболочки капсулы:

краситель железа оксид красный,

краситель железа оксид желтый,

титана диоксид,

натрия лаурилсульфат,

желатин;

чернила:

шеллак,

этанол,

изопропанол,

бутанол,

пропиленгликоль,

краситель железа оксид черный,

калия гидроксид,

аммиака раствор концентрированный,

вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из прозрачной ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ауробиндо Фарма Лимитед

Участок № 2, Майтривихар, Амирпет, Хайдерабад – 500 038, Телангана, Индия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: 8-800-777-86-04

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>