

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

ГАБАПЕНТИН, 300 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: габапентин.

Каждая капсула содержит 300 мг габапентина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 42,75 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышечкой желтого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

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

Препарат ГАБАПЕНТИН показан к применению:

- для лечения нейропатической боли у взрослых в возрасте от 18 лет.
- в качестве монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте от 12 лет.
- как дополнительное средство при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте от 12 лет (безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены, для детей в возрасте от 3 до 12 лет применение капсул габапентина в дозировке 300 мг не рекомендовано по причине невозможности корректного дозирования).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослыеНейропатическая боль

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

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

1 день: 300 мг препарата 1 раз в сутки

2 день: по 300 мг 2 раза в сутки

3 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.

Эффективная доза – от 900 до 3600 мг в сутки. 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. пункт «Нейропатическая боль»). В последующем доза может быть повышена максимально до 3600 мг в сутки (разделенных на 3 равных приема). Отмечена хорошая переносимость препарата в дозах до 4800 мг в сутки. Максимальный интервал между дозами при трехкратном приеме препарата не должен превышать 12 ч 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.

Особые группы пациентов

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 пожилого возраста (в возрасте 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 с нарушением функции почек

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

Таблица 1 Режим дозирования при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза (мг/сут) ^A
≥ 80	900–3600
50–79	600–1800

30–49	300–900
15–29	150 ^B –600
< 15 ^B	150 ^B –300

^A Суточную дозу назначают в 3 приема

^B Назначают по 300 мг через день

^B 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 получать половину дозы, которую получает пациент с клиренсом креатинина 15 мл/мин)

Пациенты на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, которые ранее не принимали габапентин, препарат рекомендуется назначать в насыщающей дозе 300 мг, а затем применять его по 300 мг после каждых 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 300 мг габапентина после каждой 4-часовой процедуры диализа.

Дети

Нейропатическая боль

Эффективность и безопасность применения габапентина для лечения нейропатической боли у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Монотерапия парциальных судорог

Режим дозирования у детей в возрасте от 12 лет совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Эффективность и безопасность применения габапентина в качестве монотерапии парциальных судорог у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог со вторичной генерализацией или без нее

Дети до 3 лет

Эффективность и безопасность применения габапентина в качестве дополнительной терапии парциальных судорог у детей в возрасте до 3 лет не установлены.

Дети от 3 х до 12 лет

Для детей в возрасте от 3 до 12 лет применение капсул габапентина в дозировке 300 мг не рекомендовано по причине невозможности корректного дозирования.

Дети старше 12 лет

Начальная доза, схема наращивания дозы и режим дозирования у взрослых и детей от 12 лет и старше совпадают.

Способ применения

Габапентин назначают внутрь независимо от приема пищи. 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 к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицидальные идеи 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 появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм повышения риска развития 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 (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) 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 приема габапентина, следует рассмотреть отмену 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 противоэпилептических препаратов, на фоне применения габапентина может отмечаться увеличение частоты судорог или появление другого типа судорог.

Так же как в случае с другими антиконвульсантами, попытки отменить все сопутствующие противоэпилептические 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 усиливать такие припадки у некоторых 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 невропатической 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 отличался 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 противосудорожных 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 нарушение 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% доверительный интервал (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.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 «плазменная 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 совместном приеме с габапентином не отличались от таковых при приеме морфина совместно с плацебо. Степень взаимодействия данных препаратов в других дозах неизвестна.

Взаимодействия между габапентином и фенobarбиталом, 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 прием нескольких противосудорожных препаратов может быть связан с большим риском пороков развития, чем в случае монотерапии. Поэтому, если это возможно, следует применять 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 отменить 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. При этом невозможно определить, связана ли задержка развития 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 противоэпилептическими 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 габапентин следует назначать только в том случае, если польза для матери явно перевешивает риск для младенца.

Фертильность

В исследованиях на животных не отмечали влияния 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 пользоваться потенциально опасной техникой до подтверждения отсутствия негативного влияния препарата на выполнение этих функций.

Габапентин влияет на ЦНС и может вызывать головокружение, сонливость, спутанность сознания, потерю сознания или другие симптомы со стороны ЦНС (см раздел 4.8.). Даже при незначительной или умеренной выраженности эти нежелательные реакции могут представлять опасность для пациентов, управляющих транспортными средствами или другими механизмами. Особенно велика такая вероятность в начале лечения или после повышения дозы габапентина.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией (при применении габапентина в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными препаратами) или невропатическими болями, представлены ниже. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Вирусные инфекции
	Часто	Пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, другие виды инфекции, средний отит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Лейкопения
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергические реакции, включая крапивницу
	Частота неизвестна	Гиперчувствительность, включая системные реакции, такие как лихорадка, высыпания, гепатит, лимфаденопатия, эозинофилия и другие
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Анорексия, повышение аппетита
Психические нарушения	Часто	Враждебность, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность,

Системно-органный класс	Частота развития	
		нарушение мышления, эмоциональная лабильность
	Нечасто	Ухудшение психического состояния
	Частота неизвестна	Суицидальные мысли, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость, головокружение, атаксия
	Часто	Судороги, гиперкинезия, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (например, парестезии, гипестезия), нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов
	Нечасто	Гипокинезия
	Редко	Потеря сознания
	Частота неизвестна	Другие нарушения движения (например, хореоатетоз, дискинезия и дистония)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушения зрения (такие как амблиопия, диплопия)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго
	Частота неизвестна	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Симптомы вазодилатации, артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта или глотки, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе, заболевания зубов, гингивит
	Частота неизвестна	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Отек лица, пурпура (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникшие при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи

Системно-органный класс	Частота развития	
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса – Джонсона, ангионевротический отек, анафилаксия, мультиформная эритема, алопеция, лекарственная кожная сыпь, включая эозинофилию и системные реакции
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгии, артралгия, боль в спине, подергивания мышц
	Частота неизвестна	Рабдомиолиз, миоклонус
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Недержание мочи, острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Импотенция
	Частота неизвестна	Увеличение в объеме молочных желез, гинекомастия, половая дисфункция (включая изменения либидо, нарушения эякуляции и аноргазмию)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость, лихорадка
	Часто	Периферические отеки, нарушение походки, астения, боль различной локализации, общее недомогание, гриппоподобный синдром
	Нечасто	Генерализованный отек, падения
	Частота неизвестна	Синдром отмены (наиболее часто наблюдались следующие симптомы: беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации и повышенное потоотделение), боль в груди.
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение концентрации лейкоцитов, повышение массы тела
	Нечасто	Повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и концентрации билирубина в плазме крови, гипергликемия
	Редко	Гипогликемия (преимущественно у пациентов с сахарным диабетом)
	Частота неизвестна	Гипонатриемия, повышение активности креатинфосфокиназы
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Травмы, переломы, ссадины, связанные с падениями

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются сообщения о развитии острого панкреатита на фоне терапии габапентином. Причинная 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. 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 лекарственного 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

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.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожные средства; другие противосудорожные средства.

Код АТХ: N03AX12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 (альфа-2-дельта) субъединица потенциал зависимых кальциевых каналов.

В клинически значимых концентрациях габапентин не связывается с другими распространенными рецепторами к лекарственным препаратам и нейромедиаторам, присутствующими в головном мозге, в том числе ГАМК_A, ГАМК_B, бензодиазепиновыми, глутаматными, глициновыми и N-метил-D-аспартатными рецепторами.

Габапентин в условиях *in vitro* не взаимодействует с натриевыми каналами, что отличает его от фенитоина и карбамазепина. В ряде тест-систем *in vitro* применение габапентина приводило к частичному снижению ответа на агонист глутамата N-метил-D-аспартат (НМДА), 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 выявил статистически достоверного влияния возраста на эффективность терапии.

Результаты данного дополнительного анализа представлены в следующей таблице:

Ответ (улучшение на $\geq 50\%$) в зависимости от лечения и возраста, популяции MITT*			
Возрастная группа	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 (MITT) 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

После приема внутрь максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается в течение 2–3 часов. Биодоступность габапентина имеет тенденцию к снижению с увеличением дозы препарата. Абсолютная биодоступность при приеме капсул дозировки 300 мг составляет приблизительно 60%. Пища, в том числе с высоким 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 2–20 мкг/мл, она не позволяла прогнозировать ни эффективность, ни безопасность препарата. Параметры фармакокинетики представлены в Таблице 2.

Таблица 2 Сводные средние (CV, %) параметры фармакокинетики габапентина в равновесном состоянии при многократном приеме с интервалом дозирования длительностью 8 часов

Параметр 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)	1,5	(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 максимальной концентрации

$t_{1/2}$ – период полувыведения

$AUC_{(0-8)}$ – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» в равновесном состоянии в период от 0 до 8 часов после приема препарата

$A_e\%$ – 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 его объем распределения составляет 57,7 л. У пациентов с эпилепсией концентрация габапентина в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляет приблизительно 20 % от минимальной равновесной концентрации в плазме крови. Габапентин выделяется в грудное молоко.

Биотрансформация

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

Элиминация

Габапентин выводится в неизмененном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения габапентина не зависит от принятой дозы и составляет в среднем от 5 до 7 часов.

У пожилых лиц и пациентов с нарушением функции почек клиренс габапентина из плазмы крови снимается. Константа элиминации, 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 препарата (см. раздел 4.2.).

Линейность (нелинейность)

Биодоступность габапентина снижается с увеличением принятой дозы, что влечет за собой нелинейность параметров фармакокинетики, которые включают в расчет показатель биодоступности (F), например $A_e\%$, CL/F , V_d/F . Фармакокинетика элиминации (показатели параметров, не включающие F, такие как CL_T и $t_{1/2}$) лучше описывается линейной моделью. Равновесные концентрации габапентина в плазме крови являются предсказуемыми на основе 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 детей старше 5 лет аналогична таковой у взрослых при применении препарата в эквивалентной дозе на основании расчета мг/кг массы тела.

В рамках исследования фармакокинетики у 24 здоровых детей в возрасте от 1 до 48 месяцев величины 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

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Тальк

Капсулы твердые желатиновые № 0

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

1,5 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 20 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «АЛИУМ» (АО «АЛИУМ»)

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «АЛИУМ» (АО «АЛИУМ»)

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004323)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18.01.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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