

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

Габапентин-СЗ, 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: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 0, корпус желтого цвета с крышечкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета, может содержать бесцветные прозрачные кристаллы.

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

Препарат Габапентин-СЗ применяется по следующим показаниям:

- Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте от 18 лет и старше. Эффективность и безопасность у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены.
- Монотерапия парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у детей в возрасте до 12 лет не установлены.
- Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте от 12 лет (безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте до 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 3 приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут. Необходимо учитывать, что при применении препарата Габапентин-СЗ в дозе выше 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 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.

Эффективная доза – от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в 1-й день или увеличивать постепенно до 900 мг по схеме, описанной выше. 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. 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-х недель. В длительных открытых клинических исследованиях была отмечена хорошая переносимость габапентина в дозах до 4800 мг/сут. Общая суточная доза должна быть разделена на 3 приема.

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

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

Вследствие возрастного снижения функции почек пожилым пациентам может требоваться коррекция дозы (см. Таблицу 1). Сонливость, периферические отеки и астения у пожилых пациентов могут встречаться чаще.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется снижение дозы габапентина согласно Таблице 1.

Таблица 1.

Клиренс креатинина (КК) (мл/мин)	Суточная доза (мг/сут) ^А
≥ 80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ^В –600
< 15 ^В	150 ^В –300

^А суточную дозу следует назначать в 3 приема

^В назначают по 300 мг через день

^В у пациентов с КК < 15 мл/мин суточную дозу необходимо уменьшать пропорционально КК (например, пациент с КК 7,5 мл/мин должен получать половину дозы, которую получает пациент с КК 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 после каждых 4 часов 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 от 12 до 18 лет

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 для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для 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 и без нее

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Эффективность и безопасность применения габапентина в качестве монотерапии парциальных судорог у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет

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

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 от 5 лет и старше составляет 25–35 мг/кг/сут* равными дозами в 3 приема. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте 3–5 лет составляет 40 мг/кг/сут* равными дозами в 3 приема. Отмечена хорошая переносимость габапентина 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.

Для детей в возрасте от 3 до 12 лет применение капсул препарата Габапентин-СЗ в дозировке 300 мг не рекомендуется по причине невозможности корректного дозирования.

*Препарат Габапентин-СЗ выпускается только в дозе 300 мг. В случае необходимости приема препарата в меньших дозах следует принимать габапентин, выпускаемый в соответствующей дозировке.

Дети до 3 лет

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

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

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

Внутри, независимо от времени приема пищи. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум 1-ой недели.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к габапентину или 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.

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, на фоне применения габапентина может отмечаться увеличение частоты судорог или появление другого типа судорог.

Также как и 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.

Пожилые возраст (65 лет и старше)

Систематические исследования пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимающих габапентин, не проводилось. 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 нежелательных реакций 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 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, требующего 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 пациенты, 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 часа после приема антацида.

Дети

Влияние длительной (более 36 недель) терапии 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 Габапентин-СЗ содержит лактозы моногидрат (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный 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 пациентов пожилого возраста, 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 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 установлена, фармакокинетические характеристики морфина при этом не изменялись. Нежелательные реакции 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 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 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 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. 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 габапентина 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 габапентина 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-СЗ 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. 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 препарата Габапентин-СЗ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: 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 ($< 1/10000$). Если категория частоты была различной в разных исследованиях, то нежелательной реакции присваивалась более высокая категория.

Нежелательным реакциям, о которых сообщалось в процессе применения габапентина после регистрации, присвоена категория частоты «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждом разделе по частоте нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции габапентина

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
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, 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	нарушение 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, возникавшие при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи
	частота неизвестна	синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, анафилаксия, мультиформная эритема, алопеция, лекарственная кожная сыпь, включая эозинофилию и системные реакции (см. раздел 4.4.)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	миалгия, 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 отмечались следующие нежелательные реакции: беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации и повышенное потоотделение), боль в груди. Зарегистрированы случаи внезапной необъяснимой смерти, связь которых с лечением габапентином не установлена
Лабораторные и инструментальные	часто	снижение концентрации лейкоцитов, повышение массы тела

данные	нечасто	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации билирубина в плазме крови, гипергликемия
	редко	гипогликемия (преимущественно у пациентов с сахарным диабетом)
	частота неизвестна	гипонатриемия, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК)
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. Причина связи 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://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: противоэпилептические препараты; другие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX12

Механизм действия

Точный механизм действия габапентина неизвестен.

Химическая структура габапентина аналогична структуре нейромедиатора ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), 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 потенциалзависимых 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 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 2-х возрастных подгрупп: 3–5 лет и 6–12 лет) не выявил статистически достоверного влияния возраста на эффективность терапии.

Результаты данного дополнительного анализа представлены в таблице ниже.

Таблица 3. Дополнительный анализ частоты ответа на терапию в зависимости от возраста

Ответ (≥ 50 %-ое снижение частоты приступов) в зависимости от лечения и возраста, популяция МИТТ*			
Возрастная группа	Плацебо	Габапентин	P-значение
< 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

После приема внутрь максимальная концентрация ($C_{\max}$) 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 4.

Таблица 4. 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)	1,6	(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 габапентина
Ae% – доля препарата, элиминировавшегося с мочой в неизмененном виде за период от 0 до 8 часов после приема габапентина, в процентах от принятой дозы

Распределение

Габапентин не связывается с белками плазмы крови, 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 биотрансформации габапентина в организме человека. Габапентин не вызывает индукции неспецифических оксидаз печени, ответственных за биотрансформацию лекарственных средств.

Элиминация

Габапентин выводится в неизмененном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) габапентина не зависит от принятой дозы и составляет в среднем от 5 до 7 часов.

Линейность/нелинейность

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 (параметры параметров, не включающие F, такие как CLr и $T_{1/2}$) лучше описывается линейной моделью. Равновесные концентрации габапентина в плазме крови являются предсказуемыми на основе данных по кинетике при однократном приеме.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

У лиц пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек клиренс габапентина из плазмы крови снижается. Константа элиминации, плазменный клиренс и почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны КК.

Габапентин удаляется из плазмы крови при гемодиализе. Пациентам с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе рекомендуется коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2.).

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 габапентина 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 параметры AUC габапентина 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 габапентина у детей в возрасте старше 5 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

лактозы моногидрат (сахар молочный)
крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500)
тальк
магния стеарат

Твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 0.

Корпус

краситель железа оксид желтый
титана диоксид
желатин

Крышечка

краситель железа оксид желтый
титана диоксид
желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 20 капсул в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 капсул в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку или флакон, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, 3, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолотовское, гп. Кузьмолотовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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