

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

Нейронтин, 600 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Нейронтин, 800 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: габапентин

Нейронтин, 600 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 600,0 мг габапентина.

Нейронтин, 800 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 800,0 мг габапентина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Нейронтин, 600 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые двояковыпуклые таблетки эллиптической формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "NT" и "16", риской между гравировкой на одной стороне и риской на другой стороне. Допускается деление таблетки на равные половины.

Нейронтин, 800 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые двояковыпуклые таблетки эллиптической формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "NT" и "26", риской между гравировкой на одной стороне и риской на другой стороне. Допускается деление таблетки на равные половины.

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

Препарат Нейронтин применяется по следующим показаниям:

Эпилепсия

Монотерапия парциальных судорог 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 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.

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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для всех показаний схема титрации дозы для начала терапии представлена в таблице №1. Эта схема представлена для взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше. Схема титрации для детей в возрасте младше 12 лет представлена ниже под отдельным подзаголовком.

Таблица №1 Схема титрации дозы препарата в начале терапии

День №1	День №2	День №3
300 мг 1 раз в сутки	по 300 мг 2 раза в сутки	по 300 мг 3 раза в сутки

Прекращение терапии габапентином

Согласно современной клинической практике при необходимости отмены терапии габапентином это следует делать постепенно в течение минимум одной недели вне зависимости от показаний.

Эпилепсия

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: в клинических исследованиях эффективная доза составляла от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать по схеме, описанной выше в таблице №1 или с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день. 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 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 препарата не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог.

Нейропатическая боль

Взрослые

Терапию можно начать по схеме, описанной выше в таблице №1. Альтернативный способ дозирования - начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами. 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 недель.

При лечении периферической нейропатической боли, при таких состояниях как болевая форма диабетической нейропатии и постгерпетическая невралгия, эффективность и безопасность применения препарата в течение периода дольше 5 месяцев в клинических исследованиях не изучались. В случае, если пациенту требуется продолжение терапии периферической нейропатической боли дольше 5 месяцев, лечащий врач должен оценить клинический статус пациента и определить необходимость дополнительной терапии.

Рекомендации для всех показаний

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (в возрасте старше 65 лет)

Вследствие возрастного снижения функции почек пожилым пациентам может требоваться коррекция дозы (более подробная информация в таблице №2). Сонливость, периферические отеки и астения у пожилых пациентов могут встречаться чаще (Более подробная информация представлена в разделе 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с нарушенной функцией почек и/или у пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется снижение дозы габапентина согласно таблице №2.

Таблица №2. Дозирование габапентина у взрослых пациентов в зависимости от функции почек

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 следует назначать в три приема; сниженные дозы препарата показаны пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 79 мл/мин).

^B Назначают по 300 мг через день.

^B У пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин суточную дозу необходимо уменьшить 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 находящиеся на гемодиализе

Пациентам с анурией, 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 ч гемодиализа. В дни, когда диализ не проводится, лечение проводить не следует.

Для пациентов со сниженной функцией почек, проходящих диализ, поддерживающая доза габапентина должна подбираться в соответствии с рекомендациями, представленными в Таблице №2. В дополнение к поддерживающей терапии рекомендуется прием 200–300 мг габапентина после каждой 4-часовой процедуры диализа.

Дети

Эпилепсия

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 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 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. Он может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке.

Способ применения

Нейронтин назначают внутрь.

Габапентин можно принимать вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Допускается деление таблетки пополам.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к габапентину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленным в подразделе 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 также продемонстрировал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм повышения такого риска 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 габапентина (см. раздел 4.8).

Судороги

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 и в случае с другими противоэпилептическими средствами, попытки отменить все сопутствующие противоэпилептические средства, чтобы начать монотерапию габапентином в случае рефрактерности к лечению у пациентов, принимающих несколько противоэпилептических средств, 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

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 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 случаях назначения любого препарата, влияющего на центральную нервную систему (ЦНС), врачам следует тщательно изучать анамнез пациентов на предмет злоупотребления препаратами и наличие психических нарушений.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении габапентина у пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами в настоящее время или в анамнезе, и которые могут быть подвержены более высокому риску злоупотребления габапентином.

Пациенты, получающие габапентин, должны находиться под наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов злоупотребления габапентином (развитие устойчивости к терапии габапентином, необоснованное повышение дозы, стремление необоснованно получить препарат) или зависимости от него.

Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и длительного лечения габапентином у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Симптомы отмены могут возникнуть вскоре после прекращения приема габапентина, обычно в течение 48 часов. Наиболее часто отмечаемые симптомы включают беспокойство, бессонницу, тошноту, боли, потливость, тремор, головную боль, депрессию, ненормальное самочувствие, головокружение и недомогание.

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 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.

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция

Применение габапентина в первом триместре беременности может привести к развитию тяжелых врожденных пороков у нерожденного ребенка. Габапентин не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода. Женщины репродуктивного возраста во время лечения препаратом должны применять эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Почечная недостаточность

ЛП следует применять с осторожностью при почечной недостаточности (см. раздел 4.2).

Дети

Влияние длительной терапии (более 36 недель) габапентином на способность к обучению, интеллект и развитие детей и подростков 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.

В исследовании с участием здоровых добровольцев (N=12) при применении 600 мг габапентина через 2 часа после приема морфина в виде капсул с пролонгированным высвобождением по 60 мг отмечается увеличение среднего значения AUC габапентина на 44 % по сравнению с монотерапией габапентином. В связи с этим пациенты, которым требуется проведение одновременной терапии с опиоидными анальгетиками, должны находиться под тщательным контролем на предмет развития признаков угнетения центральной нервной системы, таких как сонливость, седация и угнетение дыхания, а дозу габапентина и опиоидных анальгетиков следует соответствующим образом снизить.

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 противосудорожными 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. 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 плода 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. В экспериментах на животных была показана токсичность препарата в отношении плода. В отношении возможного риска у людей данных нет.

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.

Данные, полученные в ходе наблюдательного исследования, во время которого из административных и медицинских реестров Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции регулярно собирались сведения о более 1700 беременных женщин, принимавших габапентин, не указывают на существенное повышение рисков появления тяжелых врожденных пороков развития, неблагоприятных исходов родов или нарушения развития нервной системы в постнатальном периоде в случае применения габапентина во время беременности.

В стандартном метаанализе скорректированный коэффициент распространенности (СКР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для тяжелых врожденных пороков развития у детей, чьи матери получали габапентин во время первого триместра беременности по сравнению с женщинами, не получавшими противоэпилептические препараты, составил 0,99 (0,80–1,23).

В целом не было получено статистически значимых данных, свидетельствующих о мертворождении, низкой массе тела для гестационного возраста, низком количестве баллов по шкале Апгар и микроцефалии. В случае рождения ребенка с низкой массой тела СКР составил 1,21 (1,02–1,44), а в случае преждевременных родов — 1,16 (1,00–1,35).

В исследовании с участием детей, подвергшихся воздействию препарата внутриутробно, не было выявлено доказательств наличия повышенного риска нарушения нейropsychического развития, к которому относятся синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства аутистического спектра и нарушения интеллектуального развития.

Сообщалось о синдроме отмены у новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию габапентина. При применении габапентина вместе с опиоидными препаратами во время беременности может повыситься риск развития синдрома отмены у новорожденных.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность препарата. Габапентин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

Лактация

Габапентин выводится с грудным молоком, влияние его на вскармливаемого ребенка неизвестно, поэтому во время кормления грудью Нейронтин 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 Нейронтин (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Вирусные инфекции	Пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, другие виды инфекции, средний отит				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции, включая крапивницу			Гиперчувствительность, включая системные реакции, такие как лихорадка, высыпания, гепатит, лимфаденопатия, эозинофилия и другие
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия, повышение аппетита				

Психические нарушения		Враждебность, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность	Ухудшение психического состояния эмоциональная лабильность			Суицидальные мысли, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головокружение, атаксия	Судороги, гиперкинезия, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (например, парестезии, гипестезия), нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов	Гипокинезия	Потеря сознания		Другие нарушения движения (например, хореоатетоз, дискинезия и дистония)
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения (такие как, амблиопия, диплопия)				
Нарушения		Вертиго				Шум в ушах

со стороны органа слуха и лабиринта						
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения			
Нарушения со стороны сосудов		Симптомы вазодилатации артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит				
Желудочно- кишечные нарушения		Запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта или глотки, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе, заболевания зубов, гингивит				Панкреатит
Нарушения со стороны печени и						Гепатит, желтуха

желчевыво- дящих путей						
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Отек лица, пурпура (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникавшие при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи	Алопеция			Синдром Стивенса- Джонсона, ангионевроти- ческий отек, анафилаксия, мультиформная эритема, лекарственная кожная сыпь, включая эозинофилию и системные реакции (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединитель- ной ткани		Миалгии, артралгия, боль в спине, подергивания мышц				Рабдомиолиз, миоклонус
Нарушения со стороны почек и мочевыводя- щих путей						Недержание мочи, острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктив- ной системы и молочных желез		Импотенция				Увеличение в объеме молочных желез, гинекомастия, половая дисфункция

						изменения либидо, нарушения эякуляции и аноргазмию)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомля- емость, лихорадка	Периферичес- кие отеки, нарушение походки, астения, боль различной локализации, общее недомогание, гриппоподоб- ный синдром	Генерализо- ванный отек			Синдром отмены (наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: беспокойство, бессонница, тошнота, боли различной локализации и повышенное потоотделение), боль в груди. Зарегистрирова- ны случаи внезапной необъяснимой смерти, связь которых с лечением габапентином не установлена
Лабораторные и инструмен- тальные данные		Снижение концентрации белых кровяных телец,	Повышение активности аланинамино- трансферазы, аспартат-	Гипогли- кемия (преиму- щественно у		Гипонатриемия, повышение активности креатин- фосфокиназы

		повышение массы тела	амино- трансферазы и с концентрации билирубина в плазме крови, гипергликемия	пациентов с сахарным диабетом)		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		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 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 национальные системы 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

Тел./ Факс: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<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.

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

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.

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: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики; габапентиноиды.

Код АТХ: N02BF01.

Механизм действия

Габапентин легко проникает в ткань головного мозга и предотвращает развитие судорог в различных животных моделях эпилепсии. Габапентин не обладает сродством к рецепторам ГАМК_A (гамма-аминомасляная кислота) и ГАМК_B и не влияет на метаболизм ГАМК. Габапентин не связывается с рецепторами других нейромедиаторов, присутствующих в головном мозге, и не влияет на натриевые каналы.

Габапентин обладает высоким сродством и связывается с α -2- δ (альфа-2-дельта) субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов и предполагается, что связь габапентина с α -2- δ субъединицей участвует в механизме противосудорожного эффекта у животных. При скрининге большой группы молекул-мишеней для этого лекарственного препарата показано, что единственной мишенью для него является субъединица α 2 δ .

Результаты, полученные в нескольких доклинических моделях, показывают, что фармакологическая активность габапентина может реализовываться путем связывания с субъединицей α 2 δ посредством подавления высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в некоторых участках центральной нервной системы. Такая активность может лежать в основе противосудорожного действия габапентина. Значимость этих механизмов действия габапентина для его противосудорожных эффектов у людей все еще необходимо установить.

Эффективность габапентина также показана в нескольких доклинических исследованиях на животных моделях болевого синдрома. Предполагают, что специфическое связывание габапентина с субъединицей α 2 δ приводит к нескольким разным эффектам, которые могут отвечать за обезболивающее действие в животных моделях. Обезболивающее действие габапентина может проявляться на уровне спинного мозга, а также на уровне высших мозговых центров посредством взаимодействий с нисходящими путями, подавляющими передачу болевых импульсов. Значение этих свойств габапентина, выявленных в доклинических исследованиях, неизвестно.

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 более чем 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 таблице ниже.

Ответ ($\geq 50\%$ -ное снижение частоты приступов) в зависимости от лечения и возраста, популяция MITT*			
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 «по намерению лечить» (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 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 обычно варьировала в диапазоне 2–20 мкг/мл, она не позволяла прогнозировать ни эффективность, ни безопасность препарата. Параметры фармакокинетики представлены в таблице.

Таблица - 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 в равновесном состоянии. t _{max} – время достижения C _{max} . T _{1/2} – период полувыведения.						

AUC (0–8) – площадь под кривой «концентрация–время» 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, 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. Габапентин проникает в грудное молоко женщин, кормящих грудью.

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 снижается. Константа элиминации, плазменный клиренс и почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны клиренсу креатинина.

Габапентин удаляется из плазмы 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 Ae%, CL/F, Vd/F. Фармакокинетика элиминации (фармакокинетические параметры, не включающие F, такие как CL_r и T_{1/2}) лучше описывается линейной моделью. Равновесные концентрации габапентина в плазме 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 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 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

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 600 мг

Поллоксамер 407

Коповидон

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай белый YS-1-18111

Воск травяной (канделила).

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 800 мг

Поллоксамер 407

Коповидон

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай белый YS-1-18111

Воск травяной (канделила).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Не использовать после даты истечения срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере (контурной ячейковой упаковке) из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминиевой фольги с виниловым покрытием или по 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/ алюминевый блистер.

По 2, 5 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

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

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

Viatri Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

info@viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000961)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 30.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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