

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

Габапентин-НАН, 100 мг, капсулы

Габапентин-НАН, 300 мг, капсулы

Габапентин-НАН, 400 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: габапентин.

Габапентин-НАН, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг габапентина.

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

Габапентин-НАН, 300 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 300 мг габапентина.

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

Габапентин-НАН, 400 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 400 мг габапентина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Габапентин-НАН, 100 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые, корпус и крышечка желтого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

Габапентин-НАН, 300 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые, корпус белого цвета, крышечка - оранжевого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

Габапентин-НАН, 400 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

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

Эпилепсия

Габапентин показан к применению в качестве дополнительного средства для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше (см. раздел 5.1).

Габапентин показан к применению в качестве монотерапии при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше.

Периферическая нейропатическая боль

Габапентин показан для лечения периферической нейропатической боли, например, при диабетической нейропатии с болевым синдромом и постгерпетической невралгии у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При всех показаниях для начала терапии используется схема подбора, описанная в таблице 1. Данная схема рекомендуется для взрослых и подростков старше 12 лет. Рекомендации по подбору дозы у детей младше 12 лет представлены в отдельном подразделе.

Таблица 1. Схема дозирования - начальное титрование

День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз в день	300 мг 2 раза в день	300 мг 3 раза в день

Отмена габапентина

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями рекомендовано отменять габапентин постепенно в течение как минимум 1 недели, независимо от показания.

Эпилепсия

При эпилепсии обычно требуется длительная терапия. Доза определяется лечащим врачом в соответствии с индивидуальной переносимостью и эффективностью.

Взрослые и подростки (старше 12 лет)

В клинических исследованиях эффективные дозы при эпилепсии составляли от 900 до 3600 мг/сутки. Лечение может быть начато с титрования дозы габапентина, как описано в таблице 1, либо с дозы 300 мг 3 раза в день в 1-й день. Затем, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности доза может увеличиваться на 300 мг/сутки каждые 2-3 дня до максимальной дозы 3600 мг/сутки. Для некоторых пациентов бывает необходимо более медленное титрование габапентина. Наиболее короткий срок достижения дозы 1800 мг/сутки - 1 неделя, 2400 мг/сутки - 2 недели, 3600 мг/сутки - 3 недели.

В долгосрочных открытых клинических исследованиях доза 4800 мг/сутки хорошо переносилась пациентами. Суточная доза должна делиться на 3 приема. Максимальный интервал между приемами препарата не должен превышать 12 часов во избежание перерывов в противосудорожной терапии и предупреждения возникновения судорожных приступов.

Дети в возрасте 6 лет и старше

Начальная доза препарата должна составлять 10-15 мг/кг/сутки. Эффективная доза достигается путем титрования лекарственного препарата в течение приблизительно 3 дней. Эффективная доза габапентина у детей 6 лет и старше составляет 25-35 мг/кг/сутки. Дозы до 50 мг/кг/сутки включительно хорошо переносились пациентами в рамках долгосрочных клинических исследований. Общая суточная доза должна быть разделена на 3 разовые части (прием 3 раза в сутки), максимальный интервал между приемами препарата не должен превышать 12 часов.

Нет необходимости в контроле уровня габапентина в сыворотке крови. Кроме того, габапентин может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами, так как при этом не изменяется плазменная концентрация габапентина или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке.

Периферическая нейропатическая боль

Взрослые

Лечение начинается с титрования дозы препарата, как описано в таблице 1. В противном случае стартовая доза 900 мг/сутки должна быть разделена на 3 приема. В последующем, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности, доза может

увеличиваться на 300 мг/сутки каждые 2-3 дня до достижения максимальной дозы 3600 мг/сутки. Для некоторых пациентов может быть целесообразным более медленное титрование дозы габапентина.

Наиболее короткий срок достижения дозы 1800 мг/сутки – 1 неделя, 2400 мг/сутки – 2 недели, 3600 мг/сутки – 3 недели.

Эффективность и безопасность габапентина при лечении периферической нейропатической боли (например, диабетической нейропатии с болевым синдромом или постгерпетической невралгии) не изучались в рамках долгосрочных клинических исследований длительностью более 5 месяцев. Если пациенту требуется более длительное (более 5 месяцев) лечение периферической нейропатической боли, перед продолжением терапии врач должен оценить клиническое состояние пациента и определить необходимость дополнительной терапии.

Рекомендации для всех показаний

У пациентов в тяжелом состоянии (например, с низкой массой тела, после трансплантации органов и др.) дозу следует повышать медленно, либо используя меньшие дозы препарата, либо делая большие интервалы между повышением дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в связи с возрастным снижением функции почек (см. таблицу 2). У пожилых пациентов могут чаще встречаться такие явления, как сонливость, периферические отеки и астения.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек и/или находящихся на гемодиализе рекомендуется откорректировать дозу препарата (см. таблицу 2). Для этих пациентов рекомендовано применение капсул габапентина по 100 мг.

Таблица 2. Дозы при нарушении функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза габапентина* (мг/сутки)
≥ 80 (норма клиренса креатинина)	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
<15***	150**-300

* Общая суточная доза должна быть разделена на 3 приема. Сниженные дозы применяются у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <79 мл/мин).

** Доза 150 мг в сутки принимается по 300 мг через день.

*** У пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин суточная доза должна быть снижена пропорционально клиренсу креатинина (например, у пациентов с клиренсом креатинина 7,5 мл/мин суточная доза препарата должна быть в 2 раза ниже, чем у пациентов с клиренсом креатинина 15 мл/мин).

Применение у пациентов, находящихся на гемодиализе

У пациентов с анурией, находящихся на гемодиализе, и никогда ранее не получавших габапентин, рекомендуется нагрузочная доза 300-400 мг, затем необходимо назначать по 200-300 мг габапентина после каждого 4-часового сеанса гемодиализа. В дни без гемодиализа габапентин не применяется.

Поддерживающая доза габапентина для пациентов на гемодиализе определяется на основе рекомендаций, представленных в таблице 2. В дополнение к поддерживающей дозе пациентам на гемодиализе рекомендован прием 200-300 мг препарата после каждого 4-часового сеанса гемодиализа.

Способ применения

Капсулы принимают внутрь независимо от приема пищи, не запивая и закусывая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

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

Кожная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Во время приема противоэпилептических препаратов, в том числе габапентина, у пациентов регистрировались тяжелые, угрожающие жизни системные реакции гиперчувствительности, такие как лекарственная сыпь с эозинофилией и системными реакциями (DRESS-синдром)

Следует отметить, что у пациентов могут наблюдаться ранние симптомы реакций гиперчувствительности, такие как лихорадка и лимфаденопатия, даже при отсутствии сыпи. В случае появления подобных симптомов, необходимо немедленное обследование пациента. Если другие причины не установлены, применение препарата следует отменить.

Анафилаксия

Габапентин может провоцировать развитие анафилактических реакций. Признаки и симптомы зарегистрированных случаев включали затруднение дыхания, отек губ, горла и языка, и гипотонию, требующие неотложной помощи. Пациентам следует прекратить прием габапентина и немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают признаки или симптомы анафилаксии (см. раздел 4.8.).

Суицидальные мысли и поведение

Во время приема противоэпилептических препаратов по различным показаниям отмечались случаи появления суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований противоэпилептических препаратов выявил незначительное повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм повышения риска неизвестен. В пострегистрационный период у пациентов, получавших габапентин, наблюдались случаи суицидальных мыслей и поведения (см. раздел 4.8).

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления суицидальных мыслей и поведения, и назначения соответствующего лечения. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны знать о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении суицидальных мыслей или поведения. В случае появления признаков суицидальных мыслей или поведения следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения габапентином.

Острый панкреатит

При развитии острого панкреатита во время лечения габапентином следует рассмотреть возможность отмены препарата (см. раздел 4.8).

Судороги

Несмотря на отсутствие доказательств наличия реактивных судорожных приступов при применении габапентина, резкая отмена противосудорожных препаратов у пациентов с эпилепсией может способствовать развитию эпилептического статуса (см. раздел 4.2).

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов возможно увеличение частоты припадков или возникновение новых типов судорожных приступов при применении габапентина.

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, попытки прекратить применение сопутствующих противоэпилептических препаратов с целью перехода на

монотерапию габапентином у пациентов, получавших несколько противоэpileптических препаратов, редко приводят к успеху.

Считается, что габапентин неэффективен при первичных генерализованных припадках, таких как абсансы, и может усиливать такие припадки у некоторых пациентов. В связи с этим габапентин следует применять с осторожностью у пациентов со смешанными припадками, включая абсансы.

Одновременное применение с опиоидными анальгетиками и другими препаратами, угнетающими деятельность ЦНС

Пациенты, которым требуется проведение одновременной терапии препаратами, угнетающими деятельность центральной нервной системы (ЦНС), включая опиоидные анальгетики, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов угнетения ЦНС, таких как сонливость, седация и угнетение дыхания. У пациентов, получающих одновременно габапентин и морфин, может наблюдаться повышение концентрации габапентина в плазме крови. Дозы габапентина или одновременно применяемых препаратов, угнетающих деятельность ЦНС, включая опиоидные препараты, должны быть соответственно снижены (см. раздел 4.5).

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении габапентина с опиоидными препаратами из-за риска угнетения ЦНС. В популяционном, наблюдательном и объединенном исследовании случай-контроль у пациентов, применяющих опиоидные препараты, одновременное применение габапентина было связано с повышенным риском смерти, связанной с опиоидами, по сравнению с использованием только опиоидных препаратов, отпускаемых по рецепту (скорректированное отношение шансов [aOR], 1,49 [95% ДИ, 1,18-1,88, $p < 0,001$]).

Угнетение дыхания

Габапентин ассоциировался с развитием выраженного угнетения дыхания. Пациенты с нарушенной функцией дыхания, респираторными или неврологическими заболеваниями, почечной недостаточностью, сопутствующим использованием депрессантов ЦНС и пожилые люди могут подвергаться более высокому риску возникновения этой тяжелой побочной реакции. У этих пациентов может потребоваться коррекция дозы.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не проводились систематические исследования применения габапентина у пациентов в возрасте 65 лет или старше. В одном двойном слепом исследовании, в котором приняли участие пациенты с нейропатической болью, у пациентов старше 65 лет чаще, чем у более молодых пациентов, развивались сонливость, периферические отеки и слабость. За исключением этих данных, клинические исследования в данной возрастной группе не выявили доказательств отличий профиля нежелательных явлений от такового в популяции более молодых пациентов.

Дети

Влияние долгосрочного (более 36 недель) применения габапентина на обучение, интеллект и развитие у детей и подростков должным образом не изучено. В связи с этим польза длительного лечения габапентином должна быть сопоставлена с потенциальными рисками.

Головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания и нарушение умственной деятельности

Во время лечения габапентином наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может увеличивать возможность получения случайной травмы (при падении). В пострегистрационный период также получены сообщения о случаях спутанности сознания, потери сознания и нарушении умственной деятельности. В связи с этим пациентам следует рекомендовать соблюдать повышенную осторожность до тех пор, пока им не станут известны все возможные эффекты лекарственного препарата.

Злоупотребление и зависимость

В базе данных пострегистрационных наблюдений имеются злоупотребления препаратом и зависимости от него. Пациенты, которые в прошлом злоупотребляли лекарственными препаратами, должны находиться под пристальным наблюдением для выявления возможных признаков злоупотребления габапентином, таких как стремление необоснованно получить препарат, необоснованное повышение дозы препарата, развитие устойчивости к терапии габапентином.

Симптомы отмены

После прекращения краткосрочного и длительного лечения габапентином наблюдались симптомы отмены. Симптомы отмены могут возникнуть вскоре после прекращения лечения, обычно в течение 48 часов. Наиболее часто сообщалось о таких симптомах, как беспокойство, бессонница, тошнота, боли, потоотделение, тремор, головная боль, депрессия, плохое самочувствие, головокружение и общее недомогание. Возникновение симптомов отмены после прекращения приема габапентина может указывать на лекарственную зависимость (см. раздел 4.8). Пациент должен быть проинформирован об этом в начале лечения. Если прием габапентина необходимо прекратить, то рекомендуется делать это постепенно в течение как минимум 1 недели независимо от показаний (см. раздел 4.2).

Лабораторные тесты

При полуколичественном определении общего белка в моче с помощью тест-полоски возможно получение ложноположительного результата. В связи с этим при получении положительного результата исследования с помощью тест-полоски следует подтвердить его другими методами анализа, такими как биуретовый метод, турбидиметрический метод или метод связывания красителя, или применять только указанные альтернативные методы.

Вспомогательные вещества

Препарат Габапентин-НАН содержит лактозу. 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

Опиоидные анальгетики и другие препараты, угнетающие деятельность ЦНС

Имеются сообщения (из литературных источников и спонтанных сообщений) об угнетении дыхания, седации и смерти, связанных с применением габапентина и опиоидных анальгетиков. В некоторых из этих случаев авторы обращают особое внимание на одновременное применение габапентина и опиоидных препаратов, в особенности у ослабленных пациентов, пациентов пожилого возраста, у пациентов с серьезными сопутствующими респираторными заболеваниями, у пациентов с полипрагмазией и у лиц, страдающих расстройствами, связанными со злоупотреблением психоактивными веществами.

В исследовании с участием здоровых добровольцев (N=12) при применении 600 мг габапентина через 2 часа после приема 60 мг морфина, капсул с пролонгированным высвобождением, отмечалось увеличение среднего значения AUC габапентина на 44% по сравнению с монотерапией габапентином. При одновременном применении опиоидных анальгетиков и габапентина необходимо тщательное наблюдение за пациентами для своевременного распознавания симптомов угнетения ЦНС, таких как сонливость, заторможенность, угнетение дыхания. Дозы габапентина или опиоидных анальгетиков следует соответствующим образом снизить.

Противоэпилептические препараты

Не было отмечено взаимодействия габапентина с фенобарбиталом, фенитоином, вальпроевой кислотой и карбамазепином. Фармакокинетика габапентина в равновесном состоянии сходна у здоровых лиц и у пациентов с эпилепсией, получающих другие противоэпилептические препараты.

Пероральные контрацептивные препараты

Одновременное назначение габапентина и пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, не влияет на показатели равновесной концентрации данных препаратов.

Антациды

Одновременное назначение габапентина и антацидов, содержащих алюминий или магний, снижает биодоступность габапентина максимум на 24%. Прием габапентина рекомендован не ранее, чем через 2 часа после приема антацидов.

Циметидин

При одновременном применении с циметидином отмечено небольшое снижение выведения габапентина, однако это явление не рассматривается как клинически значимое.

Пробенецид

Почечная экскреция габапентина не изменялась под влиянием пробенецида.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и применением противоэпилептических препаратов

У женщин, получающих лечение противоэпилептическими препаратами, риск рождения детей с врожденными аномалиями повышен в 2-3 раза. Наиболее часто наблюдается расщелина верхней губы и неба, пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. При применении нескольких противоэпилептических препаратов риск врожденных пороков развития может быть выше, чем при монотерапии, поэтому она является предпочтительным методом лечения и должна применяться по возможности. 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 противоэпилептической терапии. Не следует отменять противоэпилептическую терапию резко, так как может привести к появлению «прорывных» судорог с серьезными 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 противоэпилептической терапией.

Риск, связанный с применением габапентина

Габапентин проникает через плаценту.

Данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность габапентина. 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.

Невозможно сделать однозначное заключение о связи габапентина с повышенным риском врожденных аномалий при его применении во время беременности вследствие наличия самой эпилепсии и одновременного применения других противоэпилептических лекарственных препаратов в каждом зарегистрированном случае.

Были получены сообщения о развитии абстинентного синдрома у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию габапентина. Совместное внутриутробное

воздействие габапентина и опиоидов может повышать риск развития неонатального абстинентного синдрома. Новорожденных следует тщательно контролировать.

Кормление грудью

Габапентин выделяется с грудным молоком. Так как влияние препарата на грудных детей не изучено, назначение габапентина кормящим женщинам должно производиться с осторожностью. Применение габапентина у кормящих женщин оправдано только в том случае, если польза для матери явно превышает потенциальный риск для младенца.

Фертильность

В исследованиях на животных не отмечено влияния габапентина на фертильность.

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

Габапентин может оказывать слабое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами. Габапентин влияет на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение или другие сходные симптомы. Даже если эти нежелательные реакции имеют легкую или среднюю степень тяжести, они могут быть потенциально опасными при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Этот риск особенно велик в начале лечения и при увеличении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией (при применении препарата в комбинации с другими противосудорожными препаратами и при монотерапии) и нейропатической болью, представлены по системно-органному классам и частоте с использованием следующих категорий: 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 $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$). Если категория частоты была различной в разных исследованиях, то НР присваивалась более высокая категория.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в процессе применения препарата после регистрации, включены в категорию «Частота неизвестна» (частоту нельзя определить на основании имеющихся данных) и выделены *курсивом*.

В каждой частотной категории НР расположены в порядке уменьшения серьезности.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	
Очень часто	вирусная инфекция
Часто	пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, инфекция, средний отит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	лейкопения
Частота неизвестна	<i>тромбоцитопения</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	аллергические реакции (например, крапивница)
Частота неизвестна	<i>синдром гиперчувствительности (системная реакция с вариабельной клинической картиной, которая может включать лихорадку, сыпь, гепатит, лимфаденопатию, эозинофилию, иногда и другие признаки и симптомы), анафилаксия (см. раздел 4.4)</i>
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	анорексия, повышение аппетита
Нечасто	гипергликемия (наиболее часто наблюдалась у пациентов с диабетом)

Редко	гипогликемия (наиболее часто наблюдалась у пациентов с диабетом)
Частота неизвестна	гипонатриемия
Психические нарушения	
Часто	враждебность, спутанность сознания и эмоциональная лабильность, депрессия, беспокойство, нервозность, нарушение мышления
Нечасто	психомоторное возбуждение
Частота неизвестна	суицидальные мысли, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	сонливость, головокружение, атаксия
Часто	судороги, гиперкинезы, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, нарушения чувствительности, такие как парестезия и гипестезия, нарушения координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов
Нечасто	гипокинезия, нарушение умственной деятельности
Редко	потеря сознания
Частота неизвестна	другие двигательные расстройства (например хореоатетоз, дискинезия, дистония)
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	нарушения зрения, такие как амблиопия или 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	артериальная гипертензия, расширение сосудов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит
Редко	угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	рвота, тошнота, заболевания зубов, гингивит, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, сухость во рту или в горле, вздутие живота
Нечасто	дисфагия
Частота неизвестна	панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих	
Частота неизвестна	гепатит, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	отек лица, пурпура (наиболее часто описывается как синяки после травмы, сыпь, зуд, акне)
Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, мультиформная эритема, алопеция, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	артралгия, миалгия, боль в спине, мышечные подергивания
Частота неизвестна	рабдомиолиз, миоклонус
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	острая почечная недостаточность, недержание мочи

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	эректильная дисфункция
Частота неизвестна	гипертрофия молочных желез, гинекомастия, галакторея (включая изменения либидо, нарушение эякуляции и аноргазмию)
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	утомляемость, повышение температуры тела
Часто	периферические отеки, нарушение походки, астения, боль, общее недомогание, гриппоподобный синдром
Нечасто	генерализованные отеки
Частота неизвестна	синдром отмены (наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: беспокойство, бессонница, тошнота, боли, повышенное потоотделение, тремор, головная боль, депрессия, головокружение, общее недомогание). Были описаны случаи внезапной смерти, связь которых с применением габапентина не установлена
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	снижение количества лейкоцитов, увеличение массы тела
Нечасто	повышение показателей функции печени (АСТ, АЛТ) и концентрации билирубина
Частота неизвестна	повышение содержания креатинфосфокиназы крови
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Часто	случайные травмы, переломы, ссадины
Нечасто	падения

Были описаны случаи развития острого панкреатита на фоне терапии габапентином. Причинная связь с габапентином остается неясной (см. раздел 4.4).

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, зарегистрированы случаи миопатии с повышением уровня креатинкиназы.

Случаи инфекции дыхательных путей, средние отиты, судороги и бронхиты были описаны только в клинических исследованиях с участием детей. Кроме того, в клинических исследованиях у детей достаточно часто отмечались агрессивное поведение и гиперкинезы.

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.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7(499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Острые, угрожающие жизни токсические эффекты отсутствовали даже при приеме до 49 г габапентина в сутки. Симптомы передозировки включали головокружение, двоение в глазах, невнятную речь, сонливость, потерю сознания, состояние заторможенности и диарею легкой степени. У всех пациентов наступило выздоровление на фоне проведения поддерживающей терапии.

Уменьшение всасывания габапентина при приеме более высоких доз может способствовать снижению его всасывания при передозировке и, таким образом, минимизировать токсическое действие.

Передозировка габапентина, в особенности в комбинации с другими препаратами, угнетающими ЦНС, может приводить к развитию комы.

Хотя возможно выведение габапентина с помощью гемодиализа, имеющийся опыт показывает, что обычно это не требуется. Однако, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью гемодиализ может быть показан.

В исследованиях с введением габапентина мышам и крысам в дозах до 8000 мг/кг пероральная летальная доза габапентина не была определена. Симптомы острой токсичности у животных включали атаксию, затрудненное дыхание, птоз, снижение активности или возбужденное состояние.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожные препараты. Другие противосудорожные препараты.

Код АТХ: N03AX12

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 (гамма-аминомасляной кислоты) ГАМК_A и ГАМК_B и не влияет на её метаболизм. Габапентин не связывается с рецепторами других нейромедиаторов в головном мозге и не взаимодействует с натриевыми каналами. Габапентин связывается с высокой аффинностью с $\alpha 2\delta$ (альфа-2-дельта) субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, и предполагается, что связь габапентина с $\alpha 2\delta$ субъединицей участвует в механизме противосудорожного эффекта у животных. Широкий панельный скрининг не предполагает каких-либо других мишеней лекарственного препарата кроме $\alpha 2\delta$.

Данные нескольких доклинических исследований свидетельствуют о том, что фармакологическая активность габапентина может быть обусловлена связыванием с $\alpha 2\delta$ субъединицей посредством снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в некоторых участках центральной нервной системы. Такая активность может лежать в основе противосудорожного действия габапентина. Значимость этих эффектов габапентина в отношении противосудорожного действия у людей еще не установлена.

Габапентин также демонстрирует эффективность в нескольких доклинических исследованиях на животных моделях болевого синдрома. Предполагается, что специфическое связывание габапентина с субъединицей $\alpha 2\delta$ приводит к нескольким различным эффектам, которые могли обеспечивать обезболивающее действие при моделировании боли у животных. Габапентин может оказывать обезболивающее действие на уровне спинного мозга и высших центров головного мозга путем взаимодействия с

нисходящими путями, подавляющими передачу болевых импульсов. Клиническое значение этих эффектов 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 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 анализа представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Ответ ($\geq 50\%$ -ное улучшение) в зависимости от группы лечения и возраста в группе МГТ*

Возрастная категория	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

*МГТ – модифицированная популяция с назначенным лечением, которая 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

Максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается в течение 2-3 часов после приема внутрь. Наблюдается тенденция к снижению биодоступности габапентина (абсорбированной части препарата) по мере увеличении дозы препарата. Абсолютная биодоступность после приема капсул габапентина в дозе 300 мг составляет приблизительно 60%. Прием пищи, 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 препарата в плазме варьировала от 2 мкг/мл до 20 мкг/мл, она не позволяла прогнозировать эффективность и безопасность препарата. Фармакокинетические параметры указаны в таблице 4.

Таблица 4. Сводные средние (CV, %) параметры фармакокинетики габапентина в равновесном состоянии при многократном приеме с интервалом дозирования длительностью восемь часов

Фармакокинетический параметр	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% (%)	ДО	ДО	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{\max}$ = максимальная равновесная плазменная концентрация

$t_{\max}$ = время до достижения $C_{\max}$

$T_{1/2}$ = период полувыведения

$AUC_{(0-8)}$ = площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии в период от 0 до 8 часов после приема препарата
 $Ae\%$ = доля препарата, выделенного с мочой в неизмененном виде за период от 0 до 8 часов после приема препарата, в процентах от принятой дозы
 ДО = данные отсутствуют

Распределение

Габапентин не связывается с белками плазмы крови, его объем распределения препарата составляет 57,7 л. У пациентов с эпилепсией концентрация габапентина в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляет приблизительно 20% от соответствующей минимальной концентрации в плазме крови в равновесном состоянии. Габапентин проникает в грудное молоко женщин.

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 5-7 часов.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек плазменный клиренс габапентина снижен. Константа скорости элиминации, плазменный клиренс, почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны клиренсу креатинина.

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

Фармакокинетика габапентина у детей изучалась у 50 здоровых субъектов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. В целом, концентрация габапентина в плазме крови у детей старше 5 лет аналогична таковой у взрослых при применении препарата в эквивалентной дозе 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.

Линейность/нелинейность

Биодоступность габапентина (абсорбированная часть препарата) снижается с повышением дозы, что влечет за собой нелинейность параметров фармакокинетики препарата, а именно параметров биодоступности (F): $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Фармакокинетика элиминации (параметры фармакокинетики, не включающие F , такие как CL и $T_{1/2}$) имеет линейную закономерность. Равновесная плазменная концентрация габапентина предсказуема, исходя из данных однократного приема препарата.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез

Габапентин вводили с пищей мышам в дозах 200, 600 и 2000 мг/кг/день и крысам в дозах 250, 1000 и 2000 мг/кг/день в течение 2 лет. У самцов крыс, получавших препарат в максимальной дозе, было обнаружено статистически значимое увеличение частоты ацинарно-клеточных опухолей поджелудочной железы. Максимальная концентрация габапентина в плазме крови крыс при введении дозы 2000 мг/кг/день была в 10 раз выше, чем концентрация габапентина в плазме крови человека при его приеме в дозе 3600 мг/день. Ацинарно-клеточные опухоли поджелудочной железы у самцов крыс относятся к

новообразованиям низкой степени злокачественности, не влияли на выживаемость, не метастазировали, не проникали в окружающие ткани и были сходными с опухолями, обнаруженными в контрольных группах. Связь данных ацинарно-клеточных опухолей поджелудочной железы у самцов крыс с канцерогенным риском у людей неясна.

Мутагенез

Габапентин не обладал генотоксичностью. Он не проявлял мутагенных свойств в стандартных исследованиях *in vitro* с использованием бактериальных клеток или клеток млекопитающих. Габапентин не вызывал структурных хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих в условиях *in vitro* и *in vivo* и не индуцировал образование микроядер в клетках костного мозга хомяков.

Нарушение фертильности

Не наблюдалось неблагоприятного воздействия на фертильность или репродуктивную функцию при дозах до 2000 мг/кг (примерно в 5 раз больше максимальной суточной дозы для человека в пересчете на мг/м² площади поверхности тела) у крыс.

Тератогенез

Габапентин не увеличивал частоту пороков развития, по сравнению с контрольной группой, у потомства мышей, крыс или кроликов при дозах до 50, 30 и 25 раз соответственно, суточная доза для человека 3600 мг (соответственно в четыре, пять или восемь раз превышает суточную дозу для человека в мг/м²).

Габапентин индуцировал задержку окостенения черепа, позвонков, передних и задних конечностей у грызунов, что свидетельствует о задержке роста плода. Эти эффекты наблюдались, когда беременные мыши получали пероральные дозы 1000 или 3000 мг/кг/сутки во время органогенеза и у крыс, получавших 2000 мг/кг до и во время спаривания и во время беременности. Эти дозы примерно в 1-5 раз превышают дозу для человека, составляющую 3600 мг, в пересчете на мг/м².

У беременных мышей, получавших 500 мг/кг/день (примерно 1/2 суточной дозы для человека в пересчете на мг/м²) никаких эффектов не наблюдалось.

Повышенная частота гидроуретера и/или гидронефроза наблюдалась у крыс, получавших 2000 мг/кг/сутки в исследовании фертильности и исследовании репродуктивной функции, 1500 мг/кг/сутки в тератологическом исследовании и 500, 1000 и 2000 мг/кг/сутки в перинатальном и постнатальном исследовании. Значение этих результатов неизвестно, но они были связаны с задержкой развития. Эти дозы также примерно в 1-5 раз превышают дозу для человека, составляющую 3600 мг, в пересчете на мг/м².

В тератологическом исследовании у беременных кроликов, получавших 60, 300 и 1500 мг/кг/день во время органогенеза, наблюдалась повышенная частота постимплантационных потерь плода. Эти дозы примерно в 0,3-8 раз превышают суточную дозу для человека, составляющую 3600 мг, в пересчете на мг/м². Терапевтический диапазон доз для исключения риска данных эффектов у людей недостаточный.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Кукурузный крахмал частично прежелатинизированный

Тальк

Лактоза моногидрат.

Состав твердой желатиновой капсулы:

Габапентин-НАН, 100 мг, капсулы:

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Желатин.

Габапентин-НАН, 300 мг, капсулы:
Титана диоксид (E171)
Железа оксид красный (E172)
Желатин.

Габапентин-НАН, 400 мг, капсулы:
Титана диоксид (E171)
Желатин.

6.2. Несовместимость

Неприменимо

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25°C.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.
тел./факс 8(017) 268-63-64

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.
тел./факс 8(017) 268-63-64

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 22.01.2025 № 855

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ)

ПТ № 01653-РГ-BY
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 04.06.2025 № 663
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 00004