

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДІТАН

(MEDYTAN)

Склад:

діюча речовина: gabapentin;

1 капсула містить габапентину у перерахуванні на 100 % безводну речовину 100 мг, 300 мг або 400 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 100 мг: тверді желатинові капсули № 3; корпус і кришечка капсули матово-білого кольору; вміст капсули – порошкоподібна суміш білого або майже білого кольору;

капсули по 300 мг: тверді желатинові капсули № 1 або № 0; корпус та кришечка капсули матово-жовтого кольору; вміст капсули – порошкоподібна суміш білого або майже білого кольору;

капсули по 400 мг: тверді желатинові капсули № 0 або № 00; корпус і кришечка капсули матово-оранжевого кольору; вміст капсули – порошкоподібна суміш білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм дії габапентину невідомий.

За структурою габапентин подібний до нейротрансмітера ГАМК (гамма-аміномасляна кислота), однак механізм дії відрізняється від механізму дії інших речовин, що взаємодіють з ГАМК-рецепторами, таких як вальпроат, барбітурати, бензодіазепіни, інгібітори ГАМК-трансферази,

інгібітори захоплення ГАМК, агоністи ГАМК і ГАМК-попередники. У дослідженнях *in vitro* з радіоактивним габапентином у мозковій тканині у щурів, що включає неокортекс і гіпокамп, був визначений новий пептид-зв'язуючий фрагмент, який, можливо стосується протисудомної та анальгетичної активності габапентину та його структурних похідних. Місцем зв'язування габапентину служить альфа-2-дельта-субодинаця потенціалзалежних кальцієвих каналів.

Габапентин у терапевтичній концентрації не зв'язується з рецепторами інших поширених препаратів або нейротрансмітерними рецепторами головного мозку, включаючи рецептори ГАМК_A, ГАМК_B, бензодіазепінів, глутамату, гліцину або N-метил-D-аспартату.

Габапентин не взаємодіє *in vitro* з натрієвими каналами, відрізняючись тим самим від фенітоїну і карбамазепіну. У деяких тестових системах *in vitro* габапентин частково зменшував ефекти агоніста глутамату N-метил-D-аспартату (NMDA). Це досягалось лише при концентрації препарату більш ніж 100 мкмоль, що неможливо в умовах *in vivo*. Габапентин дещо зменшує виділення моноамінових нейротрансмітерів *in vitro*. Габапентин збільшує обмін ГАМК у деяких ділянках головного мозку у щурів; подібний ефект описаний для вальпроату натрію, але для інших відділів головного мозку. Значущість даних ефектів габапентину відносно протисудомної дії поки не встановлена. У тварин габапентин проникав через гематоенцефалічний бар'єр і запобігав максимально стерпним судомам, індукованим електрошоком, а також судомам, спричиненим хімічними конвульсантами, включаючи інгібітори синтезу ГАМК, і судомам, зумовленим генетичними факторами.

Клінічні дослідження допоміжної терапії парціальних судом у дітей віком від 3 до 12 років показали чисельно більше, але статистично незначуще розходження в частоті отримання відповідей у 50 % досліджуваних на користь габапентину порівняно з плацебо. Додатковий аналіз *post-hoc* частоти респондерів залежно від віку не показав наявності значущого ефекту віку при використанні як безперервних, так і бінарних змінних (вікові групі 3-5 років і 6-12 років). Результати даного аналізу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота відповіді на лікування (3 50 % покращення) за категоріями лікування та віковими групами. Популяція МІТТ*.			
Вікова група	Плацебо	Габапентин	Значення P
< 6 років	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6-12 років	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* МІТТ (модифікована популяція пацієнтів, які приймали хоча б одну дозу того чи іншого препарату) включає всіх пацієнтів, рандомізованих у дослідження, які змогли у достатньому для оцінки ступені заповнити щоденники нападів протягом 28 днів під час початкової і подвійно-сліпої фази.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після прийому габапентину всередину максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2-3 годин. Спостерігається тенденція до зниження біодоступності габапентину (абсорбованої частини препарату) при збільшенні дози препарату. Абсолютна біодоступність

габапентину при прийомі капсул 300 мг становить приблизно 60 %. Прийом їжі, в тому числі жирної, не виявляє клінічно значущого впливу на фармакокінетику габапентину.

Багаторазове введення не впливає на фармакокінетику габапентину. Хоча плазмова концентрація препарату в рамках клінічних досліджень варіювала від 2 мкг/мл до 20 мкг/мл, дана величина не визначала ефективність і безпечність препарату. Фармакокінетичні параметри вказані в таблиці 2.

Таблиця 2

Резюме середніх (% CV) рівноважних фармакокінетичних параметрів після введення препарату кожні 8 годин

Фармакокінетичний параметр	300 мг (N = 7)		400 мг (N = 14)		800 мг (N=14)	
	Середнє	% CV	Середнє	% CV	Середнє	% CV
C_{max} (мкг/мл)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (год)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (год)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) мкг·год/мл	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	НД	НД	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} - максимальна рівноважна плазмова концентрація

t_{max} - час до досягнення C_{max}

$T_{1/2}$ - елімінаційний період напіввиведення

AUC (0-8) - рівноважна площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» з моменту часу 0 до 8 годин після введення препарату

Ae% - відсоток виведеної з сечею в незміненому вигляді дози з моменту часу 0 до 8 годин після введення препарату

НД - недоступно

Розподіл.

Габапентин не зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу препарату становить 57,7 л. Концентрація габапентину у спинномозковій рідині пацієнтів з епілепсією становить приблизно 20 % від рівноважної мінімальної плазмової концентрації. Габапентин проникає в грудне молоко.

Метаболізм.

Не отримано даних про метаболізм габапентину у людини. Препарат не індукуює окисні ферменти печінки, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

Виведення.

Габапентин виводиться винятково нирками в незміненому вигляді. Час напіввиведення габапентину не залежить від дози і становить в середньому 5-7 годин.

У дорослих пацієнтів та пацієнтів з порушенням функції нирок плазмовий кліренс габапентину знижений. Константа швидкості елімінації, плазмовий кліренс, нирковий кліренс прямо пропорційні кліренсу креатиніну.

Габапентин виводиться з плазми при гемодіалізі. Пацієнтам з порушенням функцій нирок або тим, хто перебуває на гемодіалізі рекомендується перегляд дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика габапентину у дітей оцінювалася у 50 здорових суб'єктів у віці від 1 місяця до 12 років. В цілому при розрахунку дози на кг маси тіла (мг/кг) плазмова концентрація габапентину у дітей віком від 5 років не відрізнялася від таких у дорослих.

Лінійність/нелінійність.

Біодоступність габапентину (абсорбована частина препарату) знижується з підвищенням дози, що говорить про нелінійність фармакокінетики препарату, а саме – параметрів біодоступності (F): $A_e\%$, CL/F , V_d/F . Фармакокінетика елімінації (параметри фармакокінетики, що не включають F, такі як CL_r і $T_{1/2}$) має лінійну закономірність. Рівноважна плазмова концентрація габапентину передбачувана, виходячи з даних одноразового прийому препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Габапентин використовується як додатковий препарат при лікуванні парціальних судом з або без вторинної генералізації у дорослих та дітей віком від 6 років (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Габапентин використовується як монотерапія при лікуванні парціальних судом з або без вторинної генералізації у дорослих та дітей віком від 12 років.

Нейропатичний біль.

Габапентин показаний для лікування периферичного нейропатичного болю, наприклад, при болючій діабетичній нейропатії і постгерпетичній невралгії у дорослих.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні препарати. Після призначення габапентину в рамках фармакокінетичних досліджень не було відзначено значущих змін плазмової концентрації фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу, які застосовували як базову терапію. У цих же дослідженнях також не було відзначено і змін фармакокінетики габапентину.

Пероральні контрацептиви. Одночасне призначення габапентину і пероральних контрацептивних препаратів, що містять норетистерон та/або етинілестрадіол, не впливає на показники рівноважної концентрації даних препаратів.

Антациди. Одночасне призначення габапентину і антацидів, що містять алюміній або магній, зменшує біодоступність габапентину максимум на 24 %. Прийом габапентину рекомендований не раніше ніж через 2 години після прийому антацидів.

Циметидин. При одночасному застосуванні з циметидином відзначено невелике зниження виведення габапентину нирками; не очікується, що цей ефект має клінічне значення.

Морфін. У дослідженні, що включало здорових добровольців (N = 12), які приймали капсули з контрольованим вивільненням, що містять 60 мг морфіну, за 2 години до прийому габапентину (капсула 600 мг), відзначалося збільшення середньої AUC габапентину на 44 %, порівняно з випадками, коли морфін не застосовували. Тому при одночасному використанні морфіну і габапентину необхідне пильне спостереження за пацієнтами для своєчасного розпізнавання симптомів пригнічення ЦНС, таких як сонливість, і відповідне зменшення дози габапентину або морфіну.

Застосування пробенециду не порушує виведення габапентину нирками.

Алкоголь і неналежне використання інших препаратів, що впливають на ЦНС. Можливе посилення побічних ефектів габапентину з боку ЦНС (таких як сонливість, атаксія тощо).

Мієлотоксичні лікарські засоби. Посилення гематотоксичності (лейкопенія).

Особливості застосування.

При виникненні гострого панкреатиту на тлі застосування габапентину показана відміна габапентину (див. розділ «Побічні реакції»).

Не дивлячись на відсутність доказів наявності реактивних судомних нападів при застосуванні габапентину, різка відміна протисудомних препаратів у хворих з епілепсією може сприяти розвитку епілептичного статусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зменшувати дозу, відмінити препарат або замінити його іншим (альтернативним) слід поступово, протягом не менше 1 тижня.

Як і при застосуванні інших протиепілептичних засобів, у деяких пацієнтів можливе підвищення частоти приступів або виникнення нових типів судомних нападів при застосуванні габапентину.

Суїцидальне мислення та поведінка спостерігались у пацієнтів, яких лікували протиепілептичними засобами при деяких показаннях. Мета-аналіз рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних засобів також показав невелике підвищення ризику виникнення суїцидального мислення і поведінки, механізм виникнення якого невідомий. Наявні дані не виключають підвищеного ризику для габапентину.

Тому необхідно контролювати ознаки суїцидального мислення та поведінки та розглядати можливість застосування відповідного лікування. Слід порадити пацієнтам (та тим, хто за ними доглядає) звертатися по медичну допомогу при виникненні ознак суїцидального мислення та

поведінки.

Як і у разі застосування інших протиепілептичних засобів, спроби припинення застосування супутніх протиепілептичних засобів при лікуванні рефракційних пацієнтів, які застосовують більше одного протиепілептичного засобу, для досягнення монотерапії Медітаном мають низьку ступінь успіху.

Габапентин не вважається ефективним засобом для лікування первинних генералізованих нападів, таких як абсанси, та він може посилювати ці напади у деяких пацієнтів. Тому габапентин слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, включаючи абсанси.

Вплив довготривалого (більше 36 тижнів) застосування габапентину на здатність до навчання, інтелект та розвиток у дітей та підлітків належним чином не вивчений. У зв'язку з цим при прийнятті рішення про необхідність тривалої терапії слід враховувати можливі ризики.

Під час постмаркетингових досліджень зареєстровано випадки зловживання та залежності. У зв'язку з цим необхідно ретельно оцінювати дані пацієнтів щодо зловживання наркотичними засобами та спостерігати за появою можливих ознак зловживання габапентином, таких як прагнення роздобути препарат, збільшити дози чи розвиток толерантності.

Застосування пацієнтам літнього віку. Не проводили систематичних досліджень застосування габапентину пацієнтам у віці від 65 років. У одному подвійному сліпому дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з нейропатичним болем, у пацієнтів віком понад 65 років частіше, ніж у більш молодших пацієнтів, розвивалися сонливість, периферичні набряки та слабкість. За винятком цих даних, клінічні дослідження в даній віковій групі не отримали доказів відмінностей профілю небажаних явищ від такого у популяції молодих пацієнтів.

Лікування габапентином було пов'язано з виникненням запаморочення та сонливості, які потенційно можуть збільшити кількість випадкових травм у пацієнтів літнього похилого віку.

Також були постмаркетингові повідомлення про втрату свідомості, сплутаність свідомості та розвиток психічних порушень при застосуванні габапентину.

Тому пацієнтам слід рекомендувати виявляти обережність, доки не буде відома їх індивідуальна реакція на габапентин.

Пацієнтам, які одночасно застосовують опіати та габапентин, необхідний ретельний нагляд для своєчасного виявлення симптомів пригнічення ЦНС, таких як сонливість, пригнічення дихання.

При одночасному застосуванні морфіну та габапентину можливе збільшення концентрації габапентину. Дозу габапентину або опіатів необхідно зменшити.

Медикаментозне висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром).

Важкі, загрозливі для життя системні реакції підвищеної чутливості, такі як медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), були зареєстровані у пацієнтів, які приймають протиепілептичні лікарські засоби, включаючи габапентин.

Важливо відмітити, що ранні прояви підвищеної чутливості, такі як лихоманка або

лімфаденопатія, можуть з'явитися ще до виникнення висипу. За наявності таких симптомів лікування габапентином потрібно негайно припинити, якщо альтернативну причину появи симптомів не встановлено.

Габапентин може бути причиною анафілактичного шоку або набряку Квінке, який виникає відразу після прийому першої дози або в будь-який час під час лікування. Симптоми зареєстрованих випадків включали утруднення дихання, набряк губ, горла та язика, гіпотонію, яка потребує невідкладної допомоги. Пацієнтам слід негайно припинити застосування габапентину і звернутися по медичну допомогу, якщо у них з'являються будь-які ознаки анафілаксії або набряку Квінке.

Лабораторні тести.

При напівкількісному визначенні загального білка в сечі за допомогою експрес-тестів можуть бути отримані помилкові позитивні результати. Тому рекомендовано перевіряти такі результати експрес-тестів за допомогою методів, заснованих на іншому аналітичному принципі, таких як біуретова проба, турбідиметричний метод або метод зв'язування барвника, або потрібно використовувати ці методи спочатку.

Рекомендується проявляти обережність при лікуванні пацієнтів з психотичними захворюваннями в анамнезі.

Цей препарат містить лактозу, тому його не рекомендовано застосовувати хворим з непереносимістю лактози, лактазною недостатністю Лаппа, глюкозно-галактозною мальабсорбцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Загальні ризики епілепсії та протиепілептичної терапії.

Ризик природженої патології у дітей, матері яких приймали протиепілептичні препарати, збільшувався в 2-3 рази. Частіше всього повідомлялось про розвиток «заячої» губи, аномалій серцево-судинної системи і дефектів нервової трубки. Комбінована протиепілептична терапія у порівнянні з монотерапією може асоціюватися з більшим ризиком вад розвитку, тому рекомендовано використовувати, якщо це можливо, монотерапію. Усім вагітним жінкам та жінкам репродуктивного віку, яким необхідна протиепілептична терапія, перед її початком необхідно проконсультуватися з фахівцем. При плануванні вагітності необхідно ще раз переглянути необхідність протиепілептичної терапії. Раптове припинення прийому протиепілептичних препаратів неприпустимо, оскільки це може призвести до виникнення судом і суттєво погіршити стан матері та дитини. У матерів з епілепсією затримка розвитку дітей спостерігається рідко. Неможливо диференціювати, чи є затримка розвитку наслідком генетичних порушень, соціальних факторів, епілепсії у матері або прийому нею протиепілептичних препаратів.

Ризик, пов'язаний з терапією габапентином.

Адекватні дані про застосування габапентину вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Габапентин не слід застосовувати в період вагітності, якщо тільки потенційна користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода.

Не зроблено висновку про здатність габапентину, який застосовують у період вагітності, підвищувати ризик розвитку вродженої патології у дітей внаслідок наявності у матерів епілепсії самої по собі та застосування у зв'язку з цим габапентину, так і внаслідок комбінованого застосування інших протиепілептичних препаратів.

Габапентин проникає в грудне молоко. Оскільки впливу препарату на немовлят не вивчено, призначення габапентину при годуванні груддю слід проводити з обережністю. Застосування габапентину при годуванні груддю виправдано тільки тоді, коли користь для матері перевищує потенційний ризик для немовляти.

Фертильність.

У дослідженнях на тваринах габапентин не впливав на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Габапентин впливає на центральну нервову систему і може призвести до сонливості, запаморочення або інших подібних симптомів. Ці побічні ефекти, навіть легкого або помірною ступеня, можуть бути потенційно небезпечними під час управління транспортними засобами або експлуатації інших машин, особливо на початку терапії та після підвищення дози.

Спосіб застосування та дози.

Призначений для прийому всередину.

Габапентин можна приймати незалежно від прийому їжі. Препарат слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад склянкою води).

Таблиця 3

Схема дозування при початковому підборі доз дорослим та дітям віком від 12 років		
День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз на добу	300 мг 2 рази на добу	300 мг 3 рази на добу

Відміна габапентину.

Відповідно до поточних клінічних рекомендацій, рекомендовано відмінити габапентин поступово, протягом мінімум 1 тижня, незалежно від показання.

Епілепсія.

При епілепсії зазвичай потрібна тривала терапія. Дозу визначає лікар відповідно до

індивідуальної переносимості та ефективності.

Дорослі та діти віком від 12 років: ефективні дози при епілепсії – від 900 до 3600 мг/добу. Лікування починається з титрування дози препарату, як описано в таблиці 3, або з дози 300 мг 3 рази на добу в 1-й день. Потім, залежно від індивідуальної переносимості та ефективності, дозу можна збільшувати на 300 мг/добу кожні 2-3 дні до максимальної дози 3600 мг/добу. Для деяких пацієнтів буває необхідним більш повільне титрування габапентину. Найкоротший термін досягнення дози 1800 мг/добу – 1 тиждень, 2400 мг/добу – 2 тижні, 3600 мг/добу – 3 тижні.

У довгострокових відкритих клінічних дослідженнях доза 4800 мг/добу добре переносилася пацієнтами. Добову дозу слід розділити на 3 прийоми. Максимальний інтервал між прийомами препарату не повинен перевищувати 12 годин, щоб уникнути перерви у протисудомній терапії та для попередження виникнення судомних нападів.

Діти віком від 6 до 12 років.

Початкова доза препарату повинна становити 10-15 мг/кг маси тіла/добу. Ефективна доза повинна бути досягнута шляхом титрування протягом приблизно 3 днів. Ефективна доза габапентину для дітей віком від 6 років становить 25-35 мг/кг маси тіла/добу. Доведено, що доза 50 мг/кг маси тіла/добу добре переносилася пацієнтами в рамках довгострокових клінічних досліджень. Загальну добову дозу слід розділити на рівні частини (прийом 3 рази на добу); максимальний інтервал між прийомами препарату не має перевищувати 12 годин.

Немає необхідності в контролі рівня габапентину в сироватці крові. Крім того, габапентин можна застосовувати в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами, тому що при цьому не змінюється плазмова концентрація габапентину або концентрації інших протиепілептичних препаратів у сироватці крові.

Периферичний нейропатичний біль.

Дорослі.

Лікування починається з титрування дози препарату, як описано в таблиці 3, або початкова доза 900 мг/добу повинна бути розділена на 3 прийоми. Потім, залежно від індивідуальної переносимості та ефективності, дозу можна збільшувати по 300 мг/добу кожні 2-3 дні до максимальної 3600 мг/добу. Для деяких пацієнтів буває необхідним більш повільне титрування габапентину. Найкоротший термін досягнення дози 1800 мг/добу – 1 тиждень, 2400 мг/добу – 2 тижні, 3600 мг/добу – 3 тижні.

Ефективність та безпеку габапентину при лікуванні периферичного нейропатичного болю (наприклад болючої діабетичної нейропатії або постгерпетичної невралгії) не вивчали в рамках довгострокових клінічних досліджень тривалістю більше 5 місяців. Якщо пацієнту потрібне більш тривале (більше 5 місяців) лікування габапентином з приводу нейропатичного болю, перед продовженням терапії лікар повинен оцінити клінічний статус пацієнта та визначити необхідність додаткової терапії.

Пацієнтам з важким загальним станом або певними обтяжуючими факторами, такими як низька маса тіла, стан після трансплантації, титрування слід проводити повільніше або зменшуючи крокову дозу, або подовжуючи інтервали між збільшенням дози.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років).

Пацієнтам літнього віку іноді потрібен індивідуальний підбір дози у зв'язку з можливим зниженням функції нирок (див. таблицю 4). У пацієнтів літнього віку частіше спостерігається розвиток сонливості, периферичних набряків і слабкості.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам з вираженою нирковою недостатністю та/або пацієнтам на гемодіалізі потрібен індивідуальний підбір дози препарату (див. таблицю 4). Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати капсули габапентину по 100 мг.

Таблиця 4

Дози габапентину при порушенні функції нирок.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Загальна добова доза габапентину* (мг/доба)
≥80 (норми кліренсу креатиніну)	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
<15***	150**-300

* Загальну добову дозу необхідно розділити на 3 прийоми. Знижені дози застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 79 мл/хв).

** Призначати по 100 мг 3 рази на добу через день.

*** Для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв добову дозу необхідно зменшити відповідно до кліренсу креатиніну (наприклад, пацієнти з кліренсом креатиніну 7,5 мл/хв повинні отримувати половину добової дози пацієнтів з кліренсом креатиніну 15 мл/хв).

Дози для пацієнтів, які отримують гемодіаліз.

Для пацієнтів з анурією, які знаходяться на гемодіалізі і ніколи раніше не отримували габапентин, рекомендована насичувальна доза препарату становить 300-400 мг, потім необхідно призначати 200-300 мг габапентину після кожних 4 годин гемодіалізу. У дні, вільні від гемодіалізу, габапентин приймати не можна.

Підтримуючу дозу габапентину для пацієнтів на гемодіалізі визначають на основі рекомендацій, зазначених в таблиці 4. На додаток до підтримуючої дози пацієнтам на гемодіалізі рекомендовано прийом 200-300 мг препарату після кожних 4 годин гемодіалізу.

Діти.

Габапентин показаний для лікування дітей з епілепсією: як додаткова терапія для дітей віком від 6 років, як монотерапія для дітей віком від 12 років.

Передозування.

Навіть в разі прийому препарату в дозі до 49 г/добу не відзначалося розвитку гострих

небезпечних для життя токсичних реакцій.

Симптоми передозування включали запаморочення, двоїння в очах, нерозбірливе мовлення, сонливість, втрату свідомості, млявість і легку діарею. Всі хворі повністю одужали після підтримуючого лікування. Зниження абсорбції габапентину при високих дозах може обмежувати абсорбцію лікарських засобів і знизити токсичні ефекти від передозування.

При проведенні підтримуючої терапії стан пацієнтів повністю відновлювався.

Хоча габапентин може бути вилучений за допомогою гемодіалізу, на основі попереднього досвіду це зазвичай не потрібно. Однак пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю гемодіаліз може бути показаний.

У дослідженнях на мишах і щурах не вдалося визначити летальну дозу габапентину, незважаючи на використання доз до 8000 мг/кг. Симптоми гострої токсичності у тварин включали атаксію, утруднене дихання, птоз, зниження активності або, навпаки, підвищення збудливості.

Передозування габапентину, особливо в поєднанні з прийомом інших препаратів, що пригнічують ЦНС, може призводити до розвитку коми.

Побічні реакції.

В ході досліджень застосування препаратів з діючою речовиною габапентин при епілепсії (додаткова терапія або монотерапія) та нейропатичному болю було відзначено нижче зазначені небажані реакції, наведені з урахуванням їх частоти: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ - $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ - $< 1/100$) і рідко ($> 1/10000$ - $< 1/1000$). Якщо в різних дослідженнях частота побічних ефектів відрізнялася, в звіт включали дані про найбільшу частоту.

Додаткові побічні ефекти, зареєстровані в постмаркетингових дослідженнях, включені в список в категорію «невідомо» (неможливо оцінити на підставі доступних даних).

У кожній групі за частотою побічні ефекти вказані в порядку зниження тяжкості.

Інфекційні та паразитарні захворювання.

Дуже часто: вірусна інфекція.

Часто: пневмонія, респіраторна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, середній отит, інфекція.

З боку системи кровотворення і лімфатичної системи.

Часто: лейкопенія.

Рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: алергічні реакції (наприклад, кропив'янка).

Невідомо: синдром гіперчутливості (DRESS-синдром), системні реакції з різними проявами, що включають лихоманку, висип, гепатит, лімфаденопатію, еозинофілію і інші прояви і симптоми.

З боку обміну речовин і харчування.

Часто: підвищення апетиту, анорексія.

Нечасто: гіперглікемія (найбільш часто зустрічається у пацієнтів з діабетом).

Рідко: гіпоглікемія (найбільш часто зустрічається у пацієнтів з діабетом).

Невідомо: гіпонатріємія

Психічні розлади.

Часто: ворожість, сплутаність і емоційна лабільність, депресія, тривожність, нервозність, аномальне мислення.

Рідко: галюцинації

З боку нервової системи.

Дуже часто: запаморочення, сонливість, атаксія.

Часто: судоми, гіперкінези, дизартрія, тремор, безсоння, головний біль, порушення чутливості (парестезії, гіпестезія), порушення координації, ністагм, посилення, ослаблення або відсутність рефлексів, амнезія, зниження пам'яті.

Рідко: рухові розлади (в т.ч. хореоатетоз, дискінезія, дистонія), втрата свідомості.

Нечасто: гіпокінезія, порушення розумової діяльності.

З боку органів зору.

Часто: порушення зору (наприклад амбліопія, диплопія).

З боку органів слуху та рівноваги.

Часто: вертиго

Рідко: дзвін у вухах.

З боку серця.

Рідко: відчуття посиленого серцебиття.

З боку судин.

Часто: артеріальна гіпертензія, вазодилатація

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: диспное, бронхіт, фарингіт, кашель, риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: блювання, нудота, патологія зубів, гінгівіт, діарея, біль в животі, диспепсія, запор,

сухість у роті або у горлі, здуття живота.

Рідко: панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Рідко: гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірних тканин.

Часто: набряк обличчя, пурпура (найчастіше описується як синці після травми), висип, свербіж, акне.

Рідко: синдром Стівенса – Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, алопеція, медикаментозний висип з еозинофілією і системними симптомами.

З боку скелетної мускулатури і сполучної тканини.

Часто: артралгія, міалгія, біль у спині, м'язові посмикування.

Невідомо: рабдоміоліз, міоклонічні судоми.

З боку нирок і сечовивідних шляхів.

Часто: нетримання сечі.

Рідко: гостра ниркова недостатність.

З боку статевих органів та молочних залоз.

Часто: імпотенція.

Невідомо: гіпертрофія молочних залоз, гінекомастія, статева дисфункція (включаючи зміни лібідо, порушення еякуляції та аноргазмію).

Загальні розлади і порушення в місці введення.

Дуже часто: підвищена стомлюваність, лихоманка.

Часто: периферичний або генералізований набряк, порушення ходи, слабкість, біль, відчуття дискомфорту, грипоподібний синдром.

Рідко: реакції відміни (головним чином, тривожність, безсоння, нудота, болі, пітливість), біль у грудях. Було описано випадки раптового летального результату, однак чіткого взаємозв'язку з прийомом габапентину встановлено не було.

Нечасто: падіння.

Дослідження.

Часто: зниження кількості лейкоцитів, підвищення маси тіла.

Нечасто: підвищення показників функції печінки (АСТ, АЛТ) і білірубіну.

Невідомо: підвищення рівня креатинфосфокінази, коливання рівня глюкози в крові у пацієнтів

з діабетом.

Травми та отруєння.

Часто: випадкові пошкодження, переломи, садна.

Було описано випадки гострого панкреатиту на тлі лікування габапентином. Зв'язку з габапентином не визначено (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, зареєстровано випадки міопатії з підвищенням рівня КФК.

Випадки інфекцій дихальних шляхів, середнього отиту, судом і бронхітів були описані тільки в клінічних дослідженнях за участю дітей. Крім того, в дослідженнях у дітей досить часто відзначались агресивна поведінка і гіперкінези.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері.

Капсули по 100 мг та 400 мг: по 3 блістери, вкладені у пачку.

Капсули по 300 мг: по 3 або 6 блістерів, вкладених у пачку.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МЕДИТАН

(MEDYTAN)

Состав:

действующее вещество: gabapentin;

1 капсула содержит габапентина в пересчёте на 100 % безводное вещество 100 мг, 300 мг или 400 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная, крахмал кукурузный, тальк.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 100 мг: твёрдые желатиновые капсулы № 3; корпус и крышечка капсулы матово-белого цвета; содержимое капсулы - порошкообразная смесь белого или почти белого цвета;

капсулы по 300 мг: твёрдые желатиновые капсулы № 1 или № 0; корпус и крышечка капсулы матово-желтого цвета; содержимое капсулы - порошкообразная смесь белого или почти белого цвета;

капсулы по 400 мг: твёрдые желатиновые капсулы № 0 или № 00; корпус и крышечка капсулы матово-оранжевого цвета; содержимое капсулы - порошкообразная смесь белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Другие противоэпилептические средства. Код АТХ N03A X12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Точный механизм действия габапентина неизвестен.

По структуре габапентин сходен с нейротрансмиттером ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), однако механизм действия отличается от механизма действия других веществ, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, таких как вальпроат, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансферазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и ГАМК-предшественники. В исследованиях *in vitro* с радиоактивным габапентином в мозговой ткани у крыс, включая неокортекс и гиппокамп, был определен новый пептид-связывающий фрагмент, который, возможно, имеет отношение к противосудорожной и анальгетической активности габапентина и его структурных производных. Местом связывания габапентина служит альфа-2-дельта-субъединица потенциалзависимых кальциевых каналов.

Габапентин в терапевтической концентрации не связывается с рецепторами других распространенных препаратов или нейротрансмиттерными рецепторами головного мозга, включая рецепторы ГАМК_A, ГАМК_B, бензодиазепинов, глутамата, глицина или N-метил-D-аспартата.

Габапентин не взаимодействовал *in vitro* с натриевыми каналами, отличаясь тем самым от фенитоина и карбамазепина. В некоторых тестовых системах *in vitro* габапентин частично уменьшал эффекты агониста глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA). Это достигалось только при концентрации препарата более чем 100 мкмоль, что невозможно в условиях *in vivo*. Габапентин несколько уменьшает выделение моноаминовых нейротрансмиттеров *in vitro*. Габапентин увеличивает обмен ГАМК в некоторых участках головного мозга у крыс; подобный эффект описан для вальпроата натрия, но для других отделов головного мозга. Значимость данных эффектов габапентина относительно противосудорожного действия пока не установлена. У животных габапентин проникал через гематоэнцефалический барьер и предотвращал максимально переносимые судороги, индуцированные электрошоком, а также судороги, вызванные химическими конвульсантами, включая ингибиторы синтеза ГАМК, и судороги, обусловленные генетическими факторами.

Клинические исследования вспомогательной терапии парциальных судорог у детей в возрасте от 3 до 12 лет показали численно большее, но статистически незначимое расхождение в частоте получения ответов у 50 % исследуемых в пользу габапентина по сравнению с плацебо. Дополнительный анализ *post-hoc* частоты респондеров в зависимости от возраста не показал наличия значимого эффекта возраста при использовании как непрерывных, так и бинарных переменных (возрастные группы 3-5 лет и 6-12 лет). Результаты данного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота ответа на лечение (³ 50 % улучшение) по категориям лечения и возрастным группам. Популяция MITT*.			
Возрастная группа	Плацебо	Габапентин	Значение P
< 6 лет	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6-12 лет	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* МИТТ (модифицированная популяция пациентов, принимавших хотя бы одну дозу того или иного препарата) включает всех пациентов, рандомизированных в исследование, которые смогли в достаточной для оценки степени заполнить дневники приступов в течение 28 дней во время начальной и двойной слепой фазы.

Фармакокинетика.

Всасывание.

После приема габапентина внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2–3 часов. Наблюдается тенденция к снижению биодоступности габапентина (абсорбированной части препарата) при увеличении дозы препарата. Абсолютная биодоступность габапентина при приеме капсул 300 мг составляет около 60 %. Прием пищи, в том числе жирной, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику габапентина.

Многokратное введение не влияет на фармакокинетику габапентина. Хотя плазменная концентрация препарата в рамках клинических исследований варьировала от 2 мкг/мл до 20 мкг/мл, данная величина не определяла эффективность и безопасность препарата. Фармакокинетические параметры указаны в таблице 2.

Таблица 2

Резюме средних (% CV) равновесных фармакокинетических параметров после введения препарата каждые 8 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% (%)	НД	НД	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{\max} - максимальная равновесная плазменная концентрация

t_{\max} - время до достижения C_{\max}

$T_{1/2}$ - элиминационный период полувыведения

AUC (0-8) - равновесная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» с момента времени 0 до 8 часов после введения препарата

Ae% - процент выведенной с мочой в неизмененном виде дозы с момента времени 0 до 8 часов после введения препарата

НД - недоступно

Распределение.

Габапентин не связывается с белками плазмы крови. Объем распределения препарата составляет 57,7 л. Концентрация габапентина в спинномозговой жидкости пациентов с эпилепсией составляет примерно 20 % от равновесной минимальной плазменной концентрации. Габапентин проникает в грудное молоко.

Метаболизм.

Не получено данных о метаболизме габапентина у человека. Препарат не индуцирует окислительные ферменты печени, участвующие в метаболизме лекарственных средств.

Выведение.

Габапентин выводится исключительно почками в неизменном виде. Время полувыведения габапентина не зависит от дозы и составляет в среднем 5–7 часов.

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

Габапентин выводится из плазмы при гемодиализе. Пациентам с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе рекомендуется пересмотр дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика габапентина у детей оценивалась у 50 здоровых субъектов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. В целом при расчете дозы на кг массы тела (мг/кг) плазменные концентрации габапентина у детей в возрасте от 5 лет не отличались от таковых у взрослых.

Линейность/нелинейность.

Биодоступность габапентина (абсорбированная часть препарата) снижается с повышением дозы, что говорит о нелинейности фармакокинетики препарата, а именно – параметров биодоступности (F): $A_e\%$, CL/F , V_d/F . Фармакокинетика элиминации (параметры фармакокинетики, не включающие F, такие как CL_r и $T_{1/2}$) имеет линейную закономерность. Равновесная плазменная концентрация габапентина предсказуема, исходя из данных однократного приема препарата.

Клинические характеристики.

Показания.

Эпилепсия.

Габапентин используется в качестве дополнительного препарата при лечении парциальных судорог с или без вторичной генерализации у взрослых и детей старше 6 лет (см. раздел «Фармакодинамика»).

Габапентин используется в качестве монотерапии при лечении парциальных судорог с или без вторичной генерализации у взрослых и детей старше 12 лет.

Нейропатическая боль.

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

Противопоказания.

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противоэпилептические препараты. После назначения габапентина в рамках фармакокинетических исследований не было отмечено значимых изменений плазменной концентрации фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, которые применяли в качестве базовой терапии. В этих же исследованиях также не было отмечено и изменений фармакокинетики габапентина.

Пероральные контрацептивы. 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 почками; не ожидается, что этот эффект имеет клиническое значение.

Морфин. В исследовании, включавшем здоровых добровольцев (N=12), которые принимали капсулы с контролируемым высвобождением, содержащие 60 мг морфина, за 2 часа до приема габапентина (капсула 600 мг), отмечалось увеличение средней АУС габапентина на 44 % по сравнению со случаями, когда морфин не применяли. Поэтому при одновременном использовании морфина и габапентина необходимо тщательное наблюдение за пациентами для своевременного распознавания симптомов угнетения ЦНС, таких как сонливость, и соответствующее уменьшение дозы габапентина или морфина.

Применение пробенецида не нарушает выведения габапентина почками.

Алкоголь и ненадлежащее использование других препаратов, влияющих на ЦНС. Возможно усиление побочных эффектов габапентина со стороны ЦНС (таких как сонливость, атаксия и т.д.).

Миелотоксические лекарственные средства. Усиление гематотоксичности (лейкопения).

Особенности применения.

При возникновении острого панкреатита на фоне применения габапентина показана отмена габапентина (см. раздел «Побочные реакции»).

Несмотря на отсутствие доказательств наличия реактивных судорожных припадков при применении габапентина, резкая отмена противосудорожных препаратов у пациентов с эпилепсией может способствовать развитию эпилептического статуса (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Уменьшать дозу, отменять препарат или заменять его другим (альтернативным) следует постепенно в течение не менее 1 недели.

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

Суицидальные мышление и поведение наблюдались у пациентов, которых лечили противоэпилептическими средствами при некоторых показаниях. Мета-анализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований противоэпилептических средств также показал небольшое повышение риска возникновения суицидального мышления и поведения, механизм возникновения которого неизвестен. Имеющиеся данные не исключают повышенного риска для габапентина.

Поэтому необходимо контролировать признаки суицидального мышления и поведения и рассматривать возможность применения соответствующего лечения. Следует посоветовать пациентам (и тем, кто за ними ухаживает) обращаться за медицинской помощью при возникновении признаков суицидального мышления и поведения.

Как и в случае приема других противоэпилептических средств, попытки прекращения приема сопутствующих противоэпилептических средств при лечении рефракционных пациентов, принимающих более одного противоэпилептического средства, для достижения монотерапии Медитаном имеют низкую степень успеха.

Габапентин не считается эффективным средством для лечения первичных генерализованных припадков, таких как абсансы, и он может усугублять эти припадки у некоторых пациентов. Поэтому габапентин следует применять с осторожностью пациентам со смешанными приступами, включая абсансы.

Влияние долгосрочного (более 36 недель) применения габапентина на способность к обучению, интеллект и развитие у детей и подростков должным образом не изучено. В связи с этим при принятии решения о необходимости длительной терапии следует учитывать возможные риски.

В течение постмаркетинговых исследований зарегистрированы случаи злоупотребления и зависимости. В связи с этим необходимо тщательно оценивать данные пациентов на предмет злоупотребления наркотическими средствами и наблюдать за появлением возможных признаков злоупотребления габапентином, таких как стремление заполучить препарат, увеличить дозы или развитие толерантности.

Применение пациентам пожилого возраста. Не проводили систематических исследований применения габапентина пациентам старше 65 лет. 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 получили доказательств различий профиля нежелательных явлений от такового в популяции молодых пациентов.

Лечение габапентином было связано с возникновением головокружения и сонливости, которые потенциально могут увеличить количество случайных травм у пациентов пожилого возраста.

Также были постмаркетинговые сообщения о потере сознания, спутанности сознания и развитии психических нарушений при приеме габапентина.

Поэтому пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность, пока не будет известна индивидуальная реакция на габапентин.

Пациентам, которые одновременно применяют опиаты и габапентин, необходимо тщательное наблюдение для своевременного выявления симптомов угнетения ЦНС, таких как сонливость, угнетение дыхания.

При одновременном назначении морфина и габапентина возможно увеличение концентрации габапентина. Дозу габапентина или опиатов необходимо уменьшить.

Медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Тяжелые, угрожающие жизни, системные реакции повышенной чувствительности, такие как медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) были зарегистрированы у пациентов, принимающих противосудорожные лекарственные средства, включая габапентин.

Важно отметить, что ранние проявления повышенной чувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут появиться еще до возникновения сыпи. При наличии таких симптомов лечение габапентином должно быть немедленно прекращено, если не может быть установлена альтернативная причина появления симптомов.

Габапентин может быть причиной анафилактического шока или отека Квинке, возникающего сразу после приема первой дозы или в любое время во время лечения. Симптомы зарегистрированных случаев включали затруднение дыхания, отек губ, горла и языка, гипотонию, требующую неотложной помощи. Пациентам следует немедленно прекратить прием габапентина и обратиться за медицинской помощью, если у них появляются какие-либо признаки анафилаксии или отека Квинке.

Лабораторные тесты.

При полуколичественном определении общего белка в моче с помощью экспресс-тестов могут быть получены ложные положительные результаты. Поэтому рекомендуется проверять такие результаты экспресс-тестов с помощью методов, основанных на другом аналитическом принципе, таких как биуретовая проба, турбидиметрический метод или метод связывания красителя, или использовать эти методы изначально.

Рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов с психотическими заболеваниями в анамнезе.

Этот препарат содержит лактозу, поэтому его не рекомендовано применять больным с непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью Лаппа, глюкозо-галактозной

мальабсорбцией.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Общие риски эпилепсии и противоэпилептической терапии.

Риск врожденной патологии у детей, матери которых получали противоэпилептические препараты, увеличивался в 2-3 раза. Чаще всего сообщалось о развитии «заячьей» губы, аномалий сердечно-сосудистой системы и дефектов нервной трубки. Комбинированная противоэпилептическая терапия по сравнению с монотерапией может ассоциироваться с большим риском пороков развития, поэтому рекомендуется использовать, если это возможно, монотерапию. Всем беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста, которым необходима противоэпилептическая терапия, перед ее началом следует проконсультироваться со специалистом. При планировании беременности необходимо еще раз пересмотреть потребность в противоэпилептической терапии. Внезапное прекращение приема противоэпилептических препаратов недопустимо, так как это может привести к возникновению судорог и существенно ухудшить состояние матери и ребенка. У матерей с эпилепсией задержка развития детей наблюдается редко. Невозможно дифференцировать, является ли задержка развития следствием генетических нарушений, социальных факторов, эпилепсии у матери или приема ею противоэпилептических препаратов.

Риск, связанный с терапией габапентином.

Адекватные данные о применении габапентина беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Габапентин не следует применять в период беременности, если только потенциальная польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

Не сделан вывод о способности габапентина, который принимают в период беременности по поводу эпилепсии, повышать риск развития врожденной патологии у детей, как вследствие наличия у матери эпилепсии самой по себе и применения в связи с этим габапентина, так и вследствие комбинированного применения других противоэпилептических препаратов.

Габапентин проникает в грудное молоко. Поскольку влияние препарата на грудных детей не изучено, назначение габапентина при кормлении грудью следует проводить с осторожностью. Применение габапентина при кормлении грудью оправдано только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для младенца.

Фертильность.

В исследованиях на животных габапентин не влиял на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Габапентин влияет на центральную нервную систему и может привести к сонливости, головокружению или другим подобным симптомам. Эти побочные эффекты, даже легкой или

умеренной степени, могут быть потенциально опасными во время управления транспортными средствами или эксплуатации других машин, особенно в начале терапии и после повышения дозы.

Способ применения и дозы.

Предназначен для приема внутрь.

Габапентин можно принимать независимо от приема пищи. Препарат следует запивать достаточным количеством жидкости (например стаканом воды).

Таблица 3

Схема дозировки при начальном подборе доз взрослым и детям с 12 лет.		
День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз в сутки	300 мг 2 раза в сутки	300 мг 3 раза в сутки

Отмена габапентина.

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями, рекомендуется отменять габапентин постепенно, в течение минимум 1 недели, независимо от показаний.

Эпилепсия.

При эпилепсии обычно требуется длительная терапия. Дозу определяет врач в соответствии с индивидуальной переносимостью и эффективностью.

Взрослые и дети старше 12 лет: эффективные дозы при эпилепсии – от 900 до 3600 мг/сут. Лечение начинается с титрования дозы препарата, как описано в таблице 3, или с дозы 300 мг 3 раза в сутки в 1-й день. Затем, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности, дозу можно увеличивать на 300 мг/сут каждые 2-3 дня до максимальной дозы 3600 мг/сут. 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. Суточную дозу следует разделить на 3 приема. Максимальный интервал между приемами препарата не должен превышать 12 часов, чтобы избежать перерыва в противосудорожной терапии и для предупреждения возникновения судорожных приступов.

Дети в возрасте от 6 до 12 лет.

Начальная доза препарата должна составлять 10-15 мг/кг массы тела/сут. Эффективная доза должна быть достигнута путем титрования в течение примерно 3 дней. Эффективная доза габапентина для детей в возрасте от 6 лет составляет 25-35 мг/кг массы тела/сут. Доказано, что доза 50 мг/кг массы тела/сут хорошо переносилась пациентами в рамках долгосрочных клинических исследований. Общую суточную дозу следует разделить на равные 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 можно применять в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами, так как при этом не изменяется плазменная концентрация габапентина или концентрации других противоэпилептических препаратов в сыворотке крови.

Периферическая нейропатическая боль.

Взрослые.

Лечение начинается с титрования дозы препарата в соответствии с таблицей 3, в противном случае начальная доза 900 мг/сут должна быть разделена на 3 приема. Затем, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности, дозу можно увеличивать по 300 мг/сут каждые 2-3 дня до максимальной 3600 мг/сут. Для некоторых пациентов бывает необходимо более медленное титрование габапентина. Кратчайшие сроки 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 болевой диабетической нейропатии или постгерпетической невралгии) не изучались в рамках долгосрочных клинических исследований продолжительностью более 5 месяцев. Если пациенту требуется более длительное (более 5 месяцев) лечение габапентином по поводу нейропатической боли, перед продолжением терапии врач должен оценить клинический статус пациента и определить необходимость дополнительной терапии.

Пациентам с тяжелым общим состоянием или определенными отягощающими факторами, такими как низкая масса тела, состояние после трансплантации, титрование следует проводить медленнее или уменьшая шаговую дозу, или удлиняя интервалы между увеличением дозы.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Пациентам пожилого возраста иногда нужен индивидуальный подбор дозы в связи с возможным снижением функции почек (см. таблицу 4). У пациентов пожилого возраста чаще наблюдается развитие сонливости, периферических отеков и слабости.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Пациентам с выраженной почечной недостаточностью и/или пациентам на гемодиализе нужен индивидуальный подбор дозы препарата (см. таблицу 4). Таким пациентам рекомендуется применение капсул габапентина по 100 мг.

Таблица 4

Дозы габапентина при нарушении функции почек.

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

* Общую суточную дозу необходимо разделить на 3 приема. Сниженные дозы применять пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <79 мл/мин).

** Назначать по 100 мг 3 раза в сутки через день.

*** Для пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин суточную дозу необходимо уменьшить в соответствии с клиренсом креатинина (например, пациенты с клиренсом креатинина 7,5 мл/мин должны получать половину суточной дозы пациентов с клиренсом креатинина 15 мл/мин).

Пациенты, получающие гемодиализ.

Для пациентов с анурией, находящихся на гемодиализе и никогда ранее не получавших габапентин, рекомендованная насыщающая доза препарата составляет 300–400 мг, затем необходимо назначать 200–300 мг габапентина после каждых 4 часов гемодиализа. В дни, свободные от гемодиализа, габапентин принимать нельзя.

Поддерживающую дозу габапентина для пациентов на гемодиализе определяют на основе рекомендаций, указанных в таблице 4. В дополнение к поддерживающей дозе пациентам на гемодиализе рекомендован прием 200–300 мг препарата после каждых 4 часов гемодиализа.

Дети.

Габапентин показан для лечения детей с эпилепсией: в качестве дополнительной терапии для детей старше 6 лет, в качестве монотерапии – для детей старше 12 лет.

Передозировка.

Даже в случае приема препарата в дозе до 49 г/сут не отмечалось развития острых опасных для жизни токсических реакций.

Симптомы передозировки включали головокружение, двоение в глазах, невнятную речь, сонливость, потерю сознания, вялость и легкую диарею. Все больные полностью выздоровели после поддерживающего лечения. Снижение абсорбции габапентина при высоких дозах может ограничивать абсорбцию лекарственных средств и снизить токсические эффекты от передозировки.

При проведении поддерживающей терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось.

Хотя габапентин может быть удален с помощью гемодиализа, на основе предыдущего опыта это обычно не требуется. Однако пациентам с тяжелой почечной недостаточностью гемодиализ может быть показан.

В исследованиях на мышах и крысах не удалось определить летальную дозу габапентина, несмотря на использование доз до 8000 мг/кг. Симптомы острой токсичности у животных включали атаксию, затрудненное дыхание, птоз, снижение активности или, наоборот, повышение возбудимости.

Передозировка габапентина, особенно в сочетании с приемом других препаратов, угнетающих ЦНС, может приводить к развитию комы.

Побочные реакции.

В ходе исследований применения препаратов с действующим веществом габапентин при эпилепсии (дополнительная терапия или монотерапия) и нейропатической боли были отмечены следующие нежелательные реакции, приведенные с учетом их частоты: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100 - <1/10$), нечасто ($> 1/1000 - <1/100$) и редко ($> 1/10000 - <1/1000$). Если в разных исследованиях частота побочных эффектов отличалась, в отчет включали данные о наибольшей частоте.

Дополнительные нежелательные явления, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях, включены в список в категорию «неизвестно» (невозможно оценить на основании доступных данных).

В каждой группе по частоте побочные эффекты указаны в порядке снижения тяжести.

Инфекционные и паразитарные заболевания.

Очень часто: вирусная инфекция

Часто: пневмония, респираторная инфекция, инфекция мочевыводящих путей, средний отит, инфекция.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы.

Часто: лейкопения.

Редко: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Редко: аллергические реакции (например, крапивница).

Неизвестно: синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром), системные реакции с различными проявлениями, включающими лихорадку, сыпь, гепатит, лимфаденопатию, эозинофилию и другие проявления и симптомы.

Со стороны обмена веществ и питания.

Часто: повышение аппетита, анорексия.

Нечасто: гипергликемия (наиболее часто встречается у пациентов с диабетом).

Редко: гипогликемия (наиболее часто встречается у пациентов с диабетом).

Неизвестно: гипонатриемия.

Психические расстройства.

Часто: враждебность, спутанность и эмоциональная лабильность, депрессия, тревожность, нервозность, аномальное мышление.

Редко: галлюцинации.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: головокружение, сонливость, атаксия.

Часто: судороги, гиперкинезы, дизартрия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (парестезии, гипестезия), нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, амнезия, снижение памяти.

Редко: двигательные расстройства (в т.ч. хореоатетоз, дискинезия, дистония), потеря сознания.

Нечасто: гипокинезия, нарушение умственной деятельности.

Со стороны органов зрения.

Часто: нарушения зрения (например амблиопия, диплопия).

Со стороны органов слуха и равновесия.

Часто: вертиго

Редко: звон в ушах.

Со стороны сердца.

Редко: ощущение усиленного сердцебиения.

Со стороны сосудов.

Часто: артериальная гипертензия, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Часто: диспноэ, бронхит, фарингит, кашель, ринит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: рвота, тошнота, патология зубов, гингивит, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, сухость во рту или в горле, вздутие живота.

Редко: панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Редко: гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Часто: отек лица, пурпура (чаще всего описывается как синяки после травмы), сыпь, зуд, акне.

Редко: синдром Стивенса - Джонсона, ангионевротический отек, мультиформная эритема, алопеция, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани.

Часто: артралгия, миалгия, боль в спине, мышечные подергивания.

Неизвестно: рабдомиолиз, миоклонические судороги.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Часто: недержание мочи.

Редко: острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочных желез.

Часто: импотенция.

Неизвестно: гипертрофия молочных желез, гинекомастия, половая дисфункция (включая изменения либидо, нарушение эякуляции и аноргазмию).

Общие расстройства и нарушения в месте введения.

Очень часто: повышенная утомляемость, лихорадка.

Часто: периферический или генерализованный отек, нарушение походки, слабость, боль, ощущение дискомфорта, гриппоподобный синдром.

Редко: реакции отмены (главным образом, тревожность, бессонница, тошнота, боли, потливость), боль в груди. Были описаны случаи внезапного летального исхода, однако четкая взаимосвязь с приемом габапентина установлена не была.

Нечасто: падение.

Исследования.

Часто: снижение количества лейкоцитов, повышение массы тела.

Нечасто: повышение показателей функции печени (АСТ, АЛТ) и билирубина.

Неизвестно: повышение уровня креатинфосфокиназы, колебания уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом.

Травмы и отравления.

Часто: случайные повреждения, переломы, ссадины.

Были описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения габапентином. Связь с габапентином не определена (см. раздел «Особенности применения»).

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, зарегистрированы случаи миопатии с повышением уровня КФК.

Случаи инфекции дыхательных путей, среднего отита, судорог и бронхитов были описаны только в клинических исследованиях с участием детей. Кроме того, в исследованиях у детей довольно часто отмечали агрессивное поведение и гиперкинезы.

Срок годности.

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в блистере.

Капсулы по 100 мг и 400 мг: по 3 блистера, вложенные в пачку.

Капсулы по 300 мг: по 3 или 6 блистеров, вложенные в пачку.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.