

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ГАБАГАМА® 100
ГАБАГАМА® 300
ГАБАГАМА® 400
(GABAGAMMA® 100
GABAGAMMA® 300
GABAGAMMA® 400)

Склад:

діюча речовина: gabapentin;

1 капсула містить габапентину 100 мг, або 300 мг, або 400 мг;

допоміжні речовини: 100 мг: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк, желатин, титану діоксид;
300 мг: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк, желатин, титану діоксид, заліза оксид (жовтий);
400 мг: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк, желатин, титану діоксид, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X12.

Клінічні характеристики.

Показання. Супутній біль при діабетичній нейропатії та постгерпетичній невралгії у дорослих.

Як монотерапія при парціальній епілепсії з або без вторинних генералізованих нападів у дітей віком від 12 років і старше.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують незалежно від прийому їжі, запиваючи капсулу цілою з достатньою кількістю рідини. Епілепсія зазвичай вимагає тривалої терапії. Дозування призначається лікарем залежно від індивідуальної переносності та ефективності. Для індивідуального підбору є дози препарату 100 мг, 300 мг, 400 мг.

Епілепсія.

Дорослі та підлітки віком від 12 років.

Лікування розпочинається з прийому препарату у дозі 300 мг на добу. Збільшення дози до отримання ефективної дози може бути проведено швидко протягом кількох днів, коли у перший день приймається 300 мг 1 раз на добу, на другий день – 300 мг 2 рази на добу і третій день – 300 мг 3 рази на добу згідно з такою схемою лікування:

Таблиця 1

Дні приймання препарату	Ранкова доза	Денна доза	Вечірня доза
1 день (300 мг)			300 мг
2 день (600 мг)	300 мг		300 мг
3 день (900 мг)	300 мг	300 мг	300 мг

Ефективне дозування визначалося в діапазоні від 900 до 3600 мг на добу. Лікування розпочиналося шляхом титрування дози, як описано в Таблиці 1, або шляхом призначення дози 300 мг тричі на добу.

Потім, на підставі індивідуального стану пацієнта і переносимості, доза можна пізніше збільшувати на 300 мг на добу кожні 2-3 доби до максимальної дози

3600 мг/добу. Для деяких пацієнтів може виявитися прийнятним повільніше титрування дозування габапентину. Мінімальний час, необхідний для досягнення дози 1800 мг на добу, становить 1 тиждень, для досягнення 2400 мг на добу – 2 тижні, і для досягнення 3600 мг на добу – 3 тижні. Дози до 4800 мг/добу добре переносилися у довгострокових відкритих клінічних дослідженнях. Загальну добову дозу слід

розділити на три окремі дози, а максимальний інтервал між дозами не має перевищувати 12 годин для запобігання позачерговим судом.

Супутній біль при діабетичній нейропатії та постгерпетичній невралгії.

Дорослі.

Лікування розпочинається з прийому 300 мг. Збільшення дози до досягнення ефективної дози може бути проведено швидко протягом кількох днів, коли в перший день приймається 300 мг 1 раз на добу, на другу добу – 300 мг 2 рази на добу і третю добу – 300 мг 3 рази на добу згідно з такою схемою лікування:

Таблиця 2

Дні приймання препарату	Ранкова доза	Денна доза	Вечірня доза
1 день (300 мг)			300 мг
2 день (600 мг)	300 мг		300 мг
3 день (900 мг)	300 мг	300 мг	300 мг

Лікування може ініціюватися шляхом титрування дози, як описано в Таблиці 2. Як альтернатива, початкова доза може становити 900 мг на добу, яка приймається у вигляді трьох однакових доз. Потім, на підставі індивідуальної відповіді пацієнта і переносимості, дозу можна підвищувати на 300 мг на добу кожні 2-3 дні до максимальної дози 3600 мг на добу. Для деяких пацієнтів може виявитися прийнятним повільніше титрування дозування габапентину. Мінімальний час для досягнення дози 1800 мг на добу становить 1 тиждень, для досягнення 2400 мг на добу – 2 тижні, і для досягнення 3600 мг на добу – 3 тижні.

При лікуванні периферійних невропатичних болів, таких як болісна діабетична нейропатія і постгерпетична невралгія, ефективність і безпека не були вивчені у клінічних дослідженнях для періодів лікування більш ніж 5 місяців. Якщо для пацієнта потрібне дозування протягом періоду понад 5 місяців для лікування периферійного невропатичного болю, лікар має провести оцінку клінічного статусу пацієнта і визначити необхідність додаткової терапії.

Проміжок часу між прийняттям вечірньої дози та наступної ранкової дози має становити не більше 12 годин.

Для всіх показань. Для пацієнтів із поганим загальним станом здоров'я, тобто з низькою масою тіла після трансплантації органів дозу слід титрувати повільніше, або шляхом застосування нижчих дозувань, або шляхом встановлення триваліших інтервалів між підвищенням доз.

Застосування для літніх пацієнтів (у віці старше 65 років). Для літніх пацієнтів може бути необхідно провести корегування дози внаслідок зниження ниркової функції з віком (див. Таблиця 2). У літніх пацієнтів можуть часто виникати сонливість, периферична едема та астенія.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Корегування дози рекомендується для пацієнтів з порушеною нирковою функцією, як описано в Таблиці 3, і/або для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Для пацієнтів з нирковою недостатністю габапентин 100 мг, тверді капсули, може використовуватися лише з дотриманням рекомендацій з дозування.

Таблиця 3	
Дозування габапентину для дорослих відповідно до ниркової функції	
Кліренс креатиніну (мл/хв)	Загальна добова доза ^a (мг на добу)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Загальну добову дозу призначають у вигляді трьох розділених доз. Зменшене дозування показане для пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 70 мл/хв).

^b Слід призначати по 300 мг через добу.

^c Для пацієнтів з кліренсом креатиніну <15 мл/хв добову дозу зменшити пропорційно до кліренсу креатиніну (наприклад, пацієнти з кліренсом креатиніну 7,5 мл/хв слід приймати половину добової дози, яку приймають пацієнти з кліренсом креатиніну 15 мл/хв).

Невідомо	Гіпертрофія молочної залози, гінекомастія, гостра ниркова недостатність, нетримання сечі.
<i>Загальні порушення і реакції у місці застосування</i>	
Дуже часто	Втома, жар.
Часто	Периферичний набряк, аномальна хода, астения, біль, нездужання, грипоподібний синдром.
Нечасто	Генералізований набряк.
Невідомо	Реакції відміни прийому (в основному тривожність, безсоння, нудота, болі, потовиділення), біль у грудях.
<i>Інші</i>	
Дуже часто	Вірусні інфекції.
Часто	Знижений рівень білих кров'яних тілець, збільшення маси тіла, випадкові поранення, переломи, садна, пневмонія, респіраторна інфекція, інфекція сечовивідних шляхів, середній отит, ворожість, сплутаність та емоційна нестійкість, депресія, тривожність, знервованість, аномальне мислення.
Нечасто	Підвищені результати тестів печінкової функції SGOT (AST), SGPT (ALT) і білірубін.
Невідомо	Коливання рівня глюкози в крові у пацієнтів з діабетом, галюцинації.

Були повідомлення про міопатію з підвищеними рівнями кретиніну у пацієнтів на гемодіалізі з нирковою недостатністю останньої стадії.

Передозування. Гостра токсичність, що загрожує життю, не спостерігалася при передозуванні габапентином у дозах до 49 грам. Симптомами передозування є посилення проявів побічних ефектів (запаморочення, атаксія, диплопія, нечітка мова, дизартрія, сонливість, летаргія, апатія, легкий пронос). Усі пацієнти одужували повністю після лікування. Знижена абсорбція габапентину при вищих дозах може обмежувати абсорбцію препарату при передозуванні, а, отже, це мінімізує токсичність, викликану передозуванням.

Передозування габапентину, особливо у комбнації з іншими депресантами ЦНС, може призвести до коми. **Лікування:** симптоматичне. Габапентин може виводитися з кровообігу шляхом гемодіалізу. Але як показує досвід, у цьому немає необхідності. Однак для пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю гемодіаліз може бути ефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Даних щодо застосування препарату недостатньо, тому не рекомендується його призначення жінкам у період вагітності або годування груддю.

Діти. Габапентин не рекомендується для лікування епілепсії у дітей віком до 12 років, а також для лікування діабетичної нейропатії та постгерпетичної невралгії, які супроводжуються болями, у підлітків віком до 18 років, оскільки досвід застосування препарату цій групі обмежений.

Особливі заходи безпеки. Суїцидальне мислення і поведінка спостерігалися у пацієнтів, яких лікували протиепілептичними засобами при деяких показаннях. Мета-аналіз рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних засобів також показав невеликий підвищений ризик виникнення суїцидального мислення і поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не уможливають підвищений ризик для габапентину. Тому, слід контролювати ознаки суїцидального мислення і поведінки і слід розглядати можливість застосування відповідного лікування. Слід порадити пацієнтам (і тим, хто за ними доглядає) звертатися за медичною допомогою при виникненні ознак суїцидального мислення і поведінки. Якщо у пацієнта розвивається гострий панкреатит при лікуванні габапентином, слід розглянути можливість припинення прийому габапентину. Хоча немає доказів виникнення оборотних нападів, різке припинення прийому протисудомних засобів у епілептичних пацієнтів може прискорити виникнення епілептичного стану.

Як і у разі прийому інших протиепілептичних засобів, спроби припинення прийому супутніх протиепілептичних засобів при лікуванні рефракційних пацієнтів, які приймають більш ніж один протиепілептичний засіб для досягнення монотерапії габапентином, мають низький ступінь успіху. Габапентин не вважається ефективним проти первинних генералізованих нападів, таких як абсанс, і він може обтяжувати ці напади у деяких пацієнтів. Тому габапентин слід використовувати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, включаючи абсанс.

Систематичних досліджень щодо застосування габапентину пацієнтам віком 65 років або старше не проводилося.

Ефекти довгострокової (понад 36 тижнів) терапії із застосуванням габапентину на здатність навчання, інтелект і розвиток у дітей та підлітків відповідним чином не досліджувалися. Тому переваги тривалої терапії слід зважувати щодо потенційних ризиків такої терапії.

Лабораторні тести

При проведенні напівкількісного визначення загального білка в сечі за допомогою експрес-тестів можуть бути отримані помилкові позитивні результати. Тому рекомендується перевіряти такі результати експрес-тестів за допомогою методів, що ґрунтуються на іншому аналітичному принципі, таких як біуретова проба, турбідиметричний метод або метод зв'язування фарбника, чи потрібно використовувати ці методи на самому початку.

Цей медичний продукт містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не можна приймати цей препарат.

Особливості застосування. Зниження дози, відміна препарату або заміна його на інший (альтернативний) має здійснюватися поступово, протягом не менше 1 тижня. Різде припинення лікування протиепілептичними лікарськими засобами у хворих на епілепсію може спровокувати епілептичний статус.

Рекомендується обережність при лікуванні пацієнтів з психотичним захворюванням в анамнезі.

Пацієнтам з рідкою спадковістю непереносимості галактози, дефіцитом лактази або з порушенням всмоктування глюкози та галактози не можна приймати цей лікарський засіб.

Вживання алкоголю і наркотичних засобів може посилювати побічні дії габапентину у центральній нервовій системі, такі як обнубуляція свідомості та атаксія.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Габапентин може мати слабкий або помірний вплив на здатність керувати автомобілем і механізмами. Габапентин діє на центральну нервову систему і може викликати сонливість, запаморочення або інші схожі симптоми. Навіть якщо вони мають слабкий або помірний ступінь, ці небажані ефекти можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем або механізмами, особливо на початку лікування і після збільшення дози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Можливе одночасне застосування з іншими протиепілептичними засобами (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал), з пероральними контрацептивними лікарськими засобами (містять норетиндрон та/або етинілестрадіол); препаратами, які блокують канальцеву секрецію і знижують виведення габапентину нирками.

Антациди, які містять Al^{3+} і Mg^{2+} , знижують біодоступність габапентину приблизно на 20 %, рекомендується приймати через 2 години після прийому антациду.

Мієлотоксичні лікарські засоби – посилення гематотоксичності (лейкопенії).

Морфій. За пацієнтами слід уважно спостерігати при одночасному прийомі морфію щодо ознак появи пригнічення ЦНС, таких як сонливість, а дози габапентину або морфію необхідно відповідно зменшити.

Ниркова екскреція габапентину не змінюється пробенецидом.

Спостерігалось слабке зниження ниркової екскреції габапентину при його прийомі разом з циметидином, хоча не очікується, що це має клінічне значення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Точний механізм дії габапентину невідомий.

Габапентин структурно пов'язаний з нейротрансмітером ГАВА (гама-аміномасляна кислота), проте механізм його дії відрізняється від нього у кількох інших активних речовин, які взаємодіють з синапсами

GABA, включаючи вальпроат, барбітурати, бензодіазепіни, інгібітори GABA трансамінази, інгібітори поглинання GABA, антагоністи GABA і проліки GABA. Дослідження *in vitro* з використанням габапентину, який мітився радіоактивними ізотопами, охарактеризували нову ділянку пептидного з'єднання у тканинах мозку щурів, включаючи неокортексі гіпокампус, що може бути пов'язане з протисудомною і анальгезуючою активністю габапентину та його структурних похідних. Ділянка зв'язування для габапентину була ідентифікована як субодиниця альфа₂-дельта потенціалозалежних кальцієвих каналів.

Габапентин при релевантних клінічних концентраціях не зв'язується з рецепторами мозку для інших звичайних лікарських засобів або нейротрансмітерів, включаючи рецептори GABA_A, GABA_B, бензодіазепіну, глутамату, гліцину або N-метил-d-аспартату.

Габапентин не взаємодіє з натрієвими каналами *in vitro* і таким чином він відрізняється від фенітоїну і карбамезепіну. Габапентин частково знижує відповіді глутаматного антагоніста N-метил-D-аспартату (NMDA) в деяких тестових системах *in vitro*, проте тільки при концентраціях вище 100 мкМ, які не досягаються в умовах *in vivo*. Габапентин злегка знижує виділення моноамінових нейротрансмітерів *in vitro*. Застосування габапентину щурам підсилює обіг GABA у кількох областях мозку шляхом, схожим з вальпроатом натрію, хоча і в різних областях мозку. Релевантність цих різних дій габапентину щодо протисудомних ефектів все ще має бути встановлена. У тварин габапентин швидко проникає у мозок і запобігає судомам, викликаним максимальним електрошоком, хімічними конвульсантами, включаючи інгібітори синтезу GABA, і в генетичних моделях судом.

Клінічне дослідження з допоміжного лікування часткових судом у педіатричних суб'єктів у віці від 3 до 12 років показали числову, проте статистично незначущу відмінність у 50 % респондерів на користь групи габапентину порівнянно з групою плацебо. Додаткові аналізи респондерів за віком не показали статистично значущого ефекту віку ні як безперервної, ні як дихотомічної перемінної (вікові групи 3-5 і 6-12 років).

Дані додаткового аналізу:

Відповідь (≥ 50 % покращення) за типом лікування і віком МІТТ* Популяції			
Вікова категорія	Плацебо	Габапентин	Значення P
< 6 років	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
Від 6 до 12 років	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* Модифікована популяція «для наміру лікувати» була визначена як усі пацієнти, які були рандомізовані в групу прийому дослідницького препарату, які також мали щоденники за оцінкою судом, на період 28 днів під час початкового стану і подвійної сліпої фази.

Фармакокінетика.

Після вживання пікові плазмові концентрації габапентину спостерігаються у межах від 2 до 3 годин. Біодоступність габапентину (частина поглиненої дози) має тенденцію до зниження при збільшенні дози. Абсолютна біодоступність 300 мг капсули становить близько 60 %. Їжа, включаючи високожирну дієту, не має клінічно значущого ефекту на фармакокінетику габапентину.

На фармакокінетику габапентину не впливає повторне застосування. Хоча плазмові концентрації габапентину зазвичай становили 2–20 мкг/мл у клінічних дослідженнях, такі концентрації не прогнозували безпеку або ефективність. Фармакокінетичні параметри наведені у Таблиці 4.

Таблиця 4: Огляд середніх фармакокінетичних параметрів габапентину у стабільному стані (% CV) після його прийому 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} (година)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (година)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) мкг*час/мл	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ac% (%)	НД	НД	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Максимальна плазмова концентрація у стабільному стані

t_{max} = Час досягнення C_{max}

T_{1/2} = Період напіввиведення

AUC (0-8) = Крива площі стабільного стану під плазмовою концентрацією – час для періоду від 0 до 8 годин після прийому дози

Ac% = Відсоток дози, яка була виведена незміненою у сечу за період часу від 0 до 8 годин після прийому дози

НД = Немає даних

Розподіл

Габапентин не зв'язується з плазмовими білками і має об'єм розподілу, що дорівнює 57,7 літрів. У пацієнтів з епілепсією концентрації габапентину у спинномозковій рідині (СМР) становлять приблизно 20 % від відповідних транзитних плазмових концентрацій у стабільному стані. Габапентин проникає в у грудне молоко.

Метаболізм

Доказів метаболізму габапентину у людей немає. Габапентин не індукує печінкові змішані функціональні оксидазні ферменти, відповідальні за метаболізм препарату.

Виведення

Габапентин виводиться незміненим винятково шляхом ниркової екскреції. Період напіввиведення габапентину не залежить від дози і становить в середньому від 5 до 7 годин.

У пацієнтів літнього віку і у пацієнтів з порушеною нирковою функцією плазмовий кліренс габапентину знижений.

Швидкість виведення габапентину постійна, плазмовий кліренс і нирковий кліренс прямо пропорційні до кліренсу креатиніну.

Габапентин видаляється з плазми за допомогою гемодіалізу. Рекомендується корегування дози для пацієнтів з порушеною нирковою функцією або для тих, хто знаходиться на гемодіалізі.

Фармакокінетика габапентину у дітей була визначена на 50 здорових суб'єктах віком від 1 місяця до 12 років. Загалом плазмові концентрації габапентину у дітей віком до 5 років схожі з плазмовими концентраціями у дорослих при дозуванні на підставі мг/кг.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 100 мг: капсули матові, білого кольору, наповнені білим порошком;

капсули по 300 мг: капсули матові, жовтого кольору, наповнені білим порошком;

капсули по 400 мг: капсули матові, помаранчевого кольору, наповнені білим порошком.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище +25 °С, у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 2 або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ, Німеччина
Dragenopharm Apotheker Pueschl GmbH & Co. KG, Germany

Місцезнаходження. Гьольштраسه 1, 84529 Тіттмонінг.
Goellstrasse 1, 84529 Tittmoning