

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tebantin 300 mg capsule

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each *capsule of Tebantin 300 mg* contains: gabapentin 300 mg;

Excipients with known effect:

Each capsule of Tebantin 300 mg contains 66.42 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule.

Tebantin 300 mg capsule:

Content of capsule: white or almost white crystalline powder.

Capsules Coni-Snap®, size №1 with brick-red upper and yellow lower part.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Epilepsy

Gabapentin is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and children aged 6 years and above (see section 5.1).

Gabapentin is indicated as monotherapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and adolescents aged 12 years and above.

Treatment of peripheral neuropathic pain

Gabapentin is indicated for the treatment of peripheral neuropathic pain such as painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

For all indications a titration scheme for the initiation of therapy is described in Table 1, which is recommended for adults and adolescents aged 12 years and above. Dosing instructions for children under 12 years of age are provided under a separate sub-heading later in this section.

Table 1

DOSING CHART – INITIAL TITRATION		
Day 1	Day 2	Day 3
300 mg once a day	300 mg two times a day	300 mg three times a day

Discontinuation of gabapentin

In accordance with current clinical practice, if gabapentin has to be discontinued it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication.

Epilepsy

Epilepsy typically requires long-term therapy. Dosage is determined by the treating physician according to individual tolerance and efficacy.

Adults and adolescents

In clinical trials, the effective dosing range was 900 to 3600 mg/day. Therapy may be initiated by titrating the dose as described in Table 1 or by administering 300 mg three times a day (TID) on Day 1. Thereafter, based on individual patient response and tolerability, the dose can be further increased in 300 mg/day increments every 2-3 days up to a maximum dose of 3600 mg/day. Slower titration of gabapentin dosage may be appropriate for individual patients. The minimum time to reach a dose of 1800 mg/day is one week, to reach 2400 mg/day is a total of 2 weeks, and to reach 3600 mg/day is a total of 3 weeks.

Dosages up to 4800 mg/day have been well tolerated in long-term open-label clinical studies. The total daily dose should be divided in three single doses, the maximum time interval between the doses should not exceed 12 hours to prevent breakthrough convulsions.

Paediatric population

Children aged 6 years and above:

The starting dose should range from 10 to 15 mg/kg/day and the effective dose is reached by upward titration over a period of approximately three days. The effective dose of gabapentin in children aged 6 years and older is 25 to 35 mg/kg/day. Dosages up to 50 mg/kg/day have been well tolerated in a long-term clinical study. The total daily dose should be divided in three single doses, the maximum time interval between doses should not exceed 12 hours.

It is not necessary to monitor gabapentin plasma concentrations to optimize gabapentin therapy. Further, gabapentin may be used in combination with other antiepileptic medicinal products without concern for alteration of the plasma concentrations of gabapentin or serum concentrations of other antiepileptic medicinal products.

Peripheral neuropathic pain

Adults

The therapy may be initiated by titrating the dose as described in Table 1. Alternatively, the starting dose is 900 mg/day given as three equally divided doses. Thereafter, based on individual patient response and tolerability, the dose can be further increased in 300 mg/day increments every 2-3 days up to a maximum dose of 3600 mg/day. Slower titration of gabapentin dosage may be appropriate for individual patients. The minimum time to reach a dose of 1800 mg/day is one week, to reach 2400 mg/day is a total of 2 weeks, and to reach 3600 mg/day is a total of 3 weeks.

In the treatment of peripheral neuropathic pain such as painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia, efficacy and safety have not been examined in clinical studies for treatment periods longer than 5 months. If a patient requires dosing longer than 5 months for the treatment of peripheral neuropathic pain, the treating physician should assess the patient's clinical status and determine the need for additional therapy.

Instruction for all areas of indication

In patients with poor general health, i.e., low body weight, after organ transplantation etc., the dose should be titrated more slowly, either by using smaller dosage strengths or longer intervals between dosage increases.

Elderly (over 65 years of age)

Elderly patients may require dosage adjustment because of declining renal function with age (see Table 2). Somnolence, peripheral oedema and asthenia may be more frequent in elderly patients.

Renal impairment

Dosage adjustment is recommended in patients with compromised renal function as described in Table 2 and/or those undergoing haemodialysis. Gabapentin 100 mg capsules can be used to follow dosing recommendations for patients with renal insufficiency.

Table 2: Dosage of gabapentin in adults based on renal function:

Creatinine clearance (mL/min)	Total daily dose of gabapentin* mg/day
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
<15***	150**-300

* Total daily dose should be administered as three divided doses. Reduced dosages are for patients with renal impairment (creatinine clearance <79 mL/min).

** The 150 mg daily dose to be administered as 300 mg every other day.

*** For patients with creatinine clearance <15 mL/min, the daily dose should be reduced in proportion to creatinine clearance (e.g., patients with a creatinine clearance of 7.5 mL/min should receive one-half the daily dose that patients with a creatinine clearance of 15 mL/min receive).

Use in patients undergoing haemodialysis

For anuric patients undergoing haemodialysis, who have never received gabapentin therapy, a loading dose of 300-400 mg gabapentin is recommended, then 200-300 mg gabapentin following each 4 hours of haemodialysis. No treatment with gabapentin should be made on dialysis-free days.

For renally impaired patients undergoing haemodialysis, the maintenance dose of gabapentin should be based on the dosing recommendations found in Table 2. In addition to the maintenance dose, an additional 200 to 300 mg dose following each 4 hour haemodialysis treatment is recommended.

Method of administration

For oral use.

Gabapentin can be given with or without food and should be swallowed whole with sufficient fluid-intake (e.g. a glass of water).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

Severe, life-threatening, systemic hypersensitivity reactions such as Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in patients taking antiepileptic drugs including gabapentin (see section 4.8).

It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. Gabapentin should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

Anaphylaxis

Gabapentin can cause anaphylaxis. Signs and symptoms in reported cases have included difficulty breathing, swelling of the lips, throat, and tongue, and hypotension requiring emergency treatment. Patients should be instructed to discontinue gabapentin and seek immediate medical care should they experience signs or symptoms of anaphylaxis (see section 4.8).

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for gabapentin.

Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

Acute pancreatitis

If a patient develops acute pancreatitis under treatment with gabapentin, discontinuation of gabapentin should be considered (see section 4.8).

Seizures

Although there is no evidence of rebound seizures with gabapentin, abrupt withdrawal of anticonvulsants in epileptic patients may precipitate status epilepticus (see section 4.2).

As with other antiepileptic medicinal products, some patients may experience an increase in seizure frequency or the onset of new types of seizures with gabapentin.

As with other anti-epileptics, attempts to withdraw concomitant anti-epileptics in treatment refractory patients on more than one anti-epileptic, in order to reach gabapentin monotherapy have a low success rate.

Gabapentin is not considered effective against primary generalized seizures such as absences and may aggravate these seizures in some patients. Therefore, gabapentin should be used with caution in patients with mixed seizures including absences.

Dizziness, somnolence, loss of consciousness, confusion, and mental impairment

Gabapentin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall). There have also been post-marketing reports of confusion, loss of consciousness, and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal product.

Concomitant administration with opioids

Patients who require concomitant treatment with opioids should be carefully observed for signs of central nervous system (CNS) depression, such as somnolence, sedation and respiratory depression. Patients who use gabapentin and morphine concomitantly may experience increases in gabapentin concentrations. The dose of gabapentin or opioids should be reduced appropriately (see section 4.5).

Respiratory depression

Gabapentin has been associated with severe respiratory depression. Patients with compromised respiratory function, respiratory or neurological disease, renal impairment, concomitant use of CNS depressants and the elderly might be at higher risk of experiencing this severe adverse reaction. Dose adjustments might be necessary in these patients.

Elderly (over 65 years of age)

No systematic studies in patients 65 years or older have been conducted with gabapentin. In one double blind study in patients with neuropathic pain, somnolence, peripheral oedema and asthenia occurred in a somewhat higher percentage in patients aged 65 years or above, than in younger patients. Apart from these findings, clinical investigations in this age group do not indicate an adverse event profile different from that observed in younger patients.

Paediatric population

The effects of long-term (greater than 36 weeks) gabapentin therapy on learning, intelligence, and development in children and adolescents have not been adequately studied. The benefits of prolonged therapy must therefore be weighed against the potential risks of such therapy.

Abuse and dependence

Cases of abuse and dependence have been reported in the post-marketing database. Carefully evaluate patients for a history of drug abuse and observe them for possible signs of gabapentin abuse e.g. drug-

seeking behaviour, dose escalation, development of tolerance.

Laboratory tests

False positive readings may be obtained in the semi-quantitative determination of total urine protein by dipstick tests. It is therefore recommended to verify such a positive dipstick test result by methods based on a different analytical principle such as the Biuret method, turbidimetric or dye-binding methods, or to use these alternative methods from the beginning.

Excipient

Gordius hard capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There have been spontaneous and literature case reports of respiratory depression and/or sedation associated with gabapentin and use of opioids. In some of these reports, the authors considered this a particular concern with the combination of gabapentin and opioids, especially in elderly patients.

In a study involving healthy volunteers (N=12), when a 60 mg controlled-release morphine capsule was administered 2 hours prior to a 600 mg gabapentin capsule, mean gabapentin AUC increased by 44% compared to gabapentin administered without morphine. Therefore, patients who require concomitant treatment with opioids, should be carefully observed for signs of CNS depression, such as somnolence, sedation and respiratory depression, and the dose of gabapentin or opioid should be reduced appropriately.

No interaction between gabapentin and phenobarbital, phenytoin, valproic acid, or carbamazepine has been observed.

Gabapentin steady-state pharmacokinetics are similar for healthy subjects and patients with epilepsy receiving these antiepileptic agents.

Co-administration of gabapentin with oral contraceptives containing norethindrone and/or ethinyl estradiol, does not influence the steady-state pharmacokinetics of either component.

Co-administration of gabapentin with antacids containing aluminium and magnesium reduces gabapentin bioavailability up to 24%. It is recommended that gabapentin be taken at the earliest two hours following antacid administration.

Renal excretion of gabapentin is unaltered by probenecid.

A slight decrease in renal excretion of gabapentin that is observed when it is co-administered with cimetidine is not expected to be of clinical importance.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general

The risk of birth defects is increased by a factor of 2–3 in the offspring of mothers treated with an antiepileptic medicinal product. Most frequently reported are cleft lip, cardiovascular malformations and neural tube defects. Multiple antiepileptic drug therapy may be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, therefore it is important that monotherapy is practised whenever possible. Specialist advice should be given to women who are likely to become pregnant or who are of childbearing potential and the need for antiepileptic treatment should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. No sudden discontinuation of antiepileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures, which could have serious consequences for both mother and child. Developmental delay in children of mothers with epilepsy has been observed rarely.

It is not possible to differentiate if the developmental delay is caused by genetic, social factors, maternal epilepsy or the antiepileptic therapy.

Risk related to gabapentin

Gabapentin crosses the human placenta.

There are no or limited amount of data from the use of gabapentin in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Gabapentin should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus.

No definite conclusion can be made as to whether gabapentin is causally associated with an increased risk of congenital malformations when taken during pregnancy, because of epilepsy itself and the presence of concomitant antiepileptic medicinal products during each reported pregnancy.

Breast-feeding

Gabapentin is excreted in human milk. Because the effect on the breast-fed infant is unknown, caution should be exercised when gabapentin is administered to a breast-feeding mother. Gabapentin should be used in breast-feeding mothers only if the benefits clearly outweigh the risks.

Fertility

There is no effect on fertility in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Gabapentin may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Gabapentin acts on the central nervous system and may cause drowsiness, dizziness, or other related symptoms. Even, if they were only of mild or moderate degree, these undesirable effects could be potentially dangerous in patients driving or operating machinery. This is especially true at the beginning of the treatment and after increase in dose.

4.8 Undesirable effects

The adverse reactions observed during clinical studies conducted in epilepsy (adjunctive and monotherapy) and neuropathic pain have been provided in a single list below by class and frequency (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Where an adverse reaction was seen at different frequencies in clinical studies, it was assigned to the highest frequency reported.

Additional reactions reported from post-marketing experience are included as frequency Not known (cannot be estimated from the available data) in italics in the list below.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Adverse drug reactions
Infections and infestations	
Very common	viral infection
Common	pneumonia, respiratory infection, urinary tract infection, infection, otitis media
Blood and the lymphatic system disorders	
Common	leucopenia
Not known	<i>Thrombocytopenia</i>
Immune system disorders	
Uncommon	allergic reactions (e.g. urticaria)
Not known	<i>hypersensitivity syndrome (a systemic reaction with a variable</i>

	<i>presentation that can include fever, rash, hepatitis, lymphadenopathy, eosinophilia, and sometimes other signs and symptoms), anaphylaxis (see section 4.4)</i>
Metabolism and nutrition disorders	
Common	anorexia, increased appetite
Uncommon	hyperglycaemia (most often observed in patients with diabetes)
Rare	hypoglycaemia (most often observed in patients with diabetes)
Not known	<i>hyponatraemia</i>
Psychiatric disorders	
Common	hostility, confusion and emotional lability, depression, anxiety, nervousness, thinking abnormal
Uncommon	agitation
Not known	<i>hallucinations</i>
Nervous system disorders	
Very common	somnolence, dizziness, ataxia
Common	convulsions, hyperkinesias, dysarthria, amnesia, tremor, insomnia, headache, sensations such as paraesthesia, hypaesthesia, coordination abnormal, nystagmus, increased, decreased, or absent reflexes
Uncommon	hypokinesia, mental impairment
Rare	loss of consciousness
Not known	<i>other movement disorders (e.g. choreoathetosis, dyskinesia, dystonia)</i>
Eye disorders	
Common	visual disturbances such as amblyopia, diplopia
Ear and labyrinth disorders	
Common	vertigo
Not known	<i>tinnitus</i>
Cardiac disorders	
Uncommon	palpitations
Vascular disorders	
Common	hypertension, vasodilatation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	dyspnoea, bronchitis, pharyngitis, cough, rhinitis
Rare	respiratory depression
Gastrointestinal disorders	
Common	vomiting, nausea, dental abnormalities, gingivitis, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia, constipation, dry mouth or throat, flatulence
Uncommon	dysphagia
Not known	<i>pancreatitis</i>
Hepatobiliary disorders	
Not known	<i>hepatitis, jaundice</i>
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	facial oedema, purpura most often described as bruises resulting from physical trauma, rash, pruritus, acne
Not known	<i>Stevens-Johnson syndrome, angioedema, erythema multiforme,</i>

	<i>alopecia, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (see section 4.4)</i>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	arthralgia, myalgia, back pain, twitching
Not known	<i>rhabdomyolysis, myoclonus</i>
Renal and urinary disorders	
Not known	<i>acute renal failure, incontinence</i>
Reproductive system and breast disorders	
Common	impotence
Not known	<i>breast hypertrophy, gynaecomastia, sexual dysfunction (including changes in libido, ejaculation disorders and anorgasmia)</i>
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue, fever
Common	peripheral oedema, abnormal gait, asthenia, pain, malaise, flu syndrome
Uncommon	generalized oedema
Not known	<i>withdrawal reactions (mostly anxiety, insomnia, nausea, pains, sweating), chest pain. Sudden unexplained deaths have been reported where a causal relationship to treatment with gabapentin has not been established.</i>
Investigations	
Common	WBC (white blood cell count) decreased, weight gain
Uncommon	elevated liver function tests SGOT (AST), SGPT (ALT) and bilirubin
Not known	<i>blood creatine phosphokinase increased</i>
Injury, poisoning and procedural complications	
Common	accidental injury, fracture, abrasion
Uncommon	fall

Under treatment with gabapentin, cases of acute pancreatitis were reported. Causality with gabapentin is unclear (see section 4.4).

In patients on haemodialysis due to end-stage renal failure, myopathy with elevated creatine kinase levels has been reported.

Respiratory tract infections, otitis media, convulsions and bronchitis were reported only in clinical studies in children. Additionally, in clinical studies in children, aggressive behaviour and hyperkinesias were reported commonly.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V*](#).

4.9 Overdose

Acute, life-threatening toxicity has not been observed with gabapentin overdoses of up to 49 g per day. Symptoms of the overdoses included dizziness, double vision, slurred speech, drowsiness, loss of consciousness, lethargy and mild diarrhoea. All patients recovered fully with supportive care. Reduced absorption of gabapentin at higher doses may limit drug absorption at the time of overdosing and, hence,

minimize toxicity from overdoses.

Overdoses of gabapentin, particularly in combination with other CNS depressant medications, may result in coma.

Although gabapentin can be removed by haemodialysis, based on prior experience, it is usually not required. However, in patients with severe renal impairment, haemodialysis may be indicated. An oral lethal dose of gabapentin was not identified in mice and rats given doses as high as 8000 mg/kg. Signs of acute toxicity in animals included ataxia, laboured breathing, ptosis, hypoactivity, or excitation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics; Other antiepileptics; ATC code: N03AX12

Mechanism of action

Gabapentin readily enters the brain and prevents seizures in a number of animal epilepsy models. Gabapentin does not possess affinity for either GABA A- or GABA B-receptors nor does it alter the metabolism of GABA. It does not bind to other neurotransmitter receptors of the brain and does not interact with sodium channels. Gabapentin binds with high affinity to the $\alpha 2\text{-}\delta$ (alpha-2-delta) subunit of voltage-gated calcium channels, and it is proposed that binding to the $\alpha 2\delta$ subunit may be involved in gabapentin's anti-seizure effects in animals. Broad panel screening does not suggest any other drug targets other than $\alpha 2\delta$.

Evidence from several pre-clinical models inform that the pharmacological activity of gabapentin may be mediated via binding to $\alpha 2\delta$ through a reduction in release of excitatory neurotransmitters in regions of the central nervous system. Such activity may underlie gabapentin's anti-seizure activity. The relevance of these actions of gabapentin to the anticonvulsant effects in humans remains to be established.

Gabapentin also displays efficacy in several pre-clinical animal pain models. Specific binding of gabapentin to the $\alpha 2\delta$ subunit is proposed to result in several different actions that may be responsible for analgesic activity in animal models. The analgesic activities of gabapentin may occur in the spinal cord as well as at higher brain centers through interactions with descending pain inhibitory pathways. The relevance of these preclinical properties for the clinical effects in humans is unknown.

Clinical efficacy and safety

A clinical trial of adjunctive treatment of partial seizures in paediatric subjects, ranging in age from 3 to 12 years, showed a numerical but not statistically significant difference in the 50% responder rate in favour of the gabapentin group compared to placebo. Additional post-hoc analyses of the responder rates by age did not reveal a statistically significant effect of age, either as a continuous or dichotomous variable (age groups 3-5 and 6-12 years). The data from this additional post-hoc analysis are summarised in the table below:

Response ($\geq 50\%$ Improved) by Treatment and Age MITT* Population			
Age Category	Placebo	Gabapentin	P-Value
<6 years old	4/21 (19.0%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 to 12 years old	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*The modified intent to treat population was defined as all patients randomised to study medication

who also had evaluable seizure diaries available for 28 days during both the baseline and double-blind phases.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration, peak plasma gabapentin concentrations are observed within 2 to 3 hours. Gabapentin bioavailability (fraction of dose absorbed) tends to decrease with increasing dose. Absolute bioavailability of a 300 mg capsule is approximately 60%. Food, including a high-fat diet, has no clinically significant effect on gabapentin pharmacokinetics.

Gabapentin pharmacokinetics are not affected by repeated administration. Although plasma gabapentin concentrations were generally between 2 µg/mL and 20 µg/mL in clinical studies, such concentrations were not predictive of safety or efficacy. Pharmacokinetic parameters are given in Table 3.

Table 3

Summary of gabapentin mean (%CV) steady-state pharmacokinetic parameters following every eight hours administration

Pharmacokinetic parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
C _{max} (µg/mL)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t _{max} (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T _{1/2} (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC (0-8) µg·hr/mL)	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = Maximum steady state plasma concentration

t_{max} = Time for C_{max}

T_{1/2} = Elimination half-life

AUC(0-8) = Steady state area under plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours postdose

Ae% = Percent of dose excreted unchanged into the urine from time 0 to 8 hours postdose

NA = Not available

Distribution

Gabapentin is not bound to plasma proteins and has a volume of distribution equal to 57.7 litres. In patients with epilepsy, gabapentin concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) are approximately 20% of corresponding steady-state trough plasma concentrations. Gabapentin is present in the breast milk of breast-feeding women.

Biotransformation

There is no evidence of gabapentin metabolism in humans. Gabapentin does not induce hepatic mixed function oxidase enzymes responsible for drug metabolism.

Elimination

Gabapentin is eliminated unchanged solely by renal excretion. The elimination half-life of gabapentin is independent of dose and averages 5 to 7 hours.

In elderly patients, and in patients with impaired renal function, gabapentin plasma clearance is reduced. Gabapentin elimination-rate constant, plasma clearance, and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance.

Gabapentin is removed from plasma by haemodialysis. Dosage adjustment in patients with

compromised renal function or undergoing haemodialysis is recommended (see section 4.2).

Gabapentin pharmacokinetics in children were determined in 50 healthy subjects between the ages of 1 month and 12 years. In general, plasma gabapentin concentrations in children >5 years of age are similar to those in adults when dosed on a mg/kg basis.

In a pharmacokinetic study in 24 healthy paediatric subjects aged between 1 month and 48 months, an approximately 30% lower exposure (AUC), lower C_{max} and higher clearance per body weight have been observed in comparison to available reported data in children older than 5 years.

Linearity/Non-linearity

Gabapentin bioavailability (fraction of dose absorbed) decreases with increasing dose which imparts non-linearity to pharmacokinetic parameters which include the bioavailability parameter (F) e.g. Ae%, CL/F, Vd/F. Elimination pharmacokinetics (pharmacokinetic parameters which do not include F such as CL_r and T_{1/2}), are best described by linear pharmacokinetics. Steady state plasma gabapentin concentrations are predictable from single-dose data.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis

Gabapentin was given in the diet to mice at 200, 600, and 2000 mg/kg/day and to rats at 250, 1000, and 2000 mg/kg/day for two years. A statistically significant increase in the incidence of pancreatic acinar cell tumors was found only in male rats at the highest dose. Peak plasma drug concentrations in rats at 2000 mg/kg/day are 10 times higher than plasma concentrations in humans given 3600 mg/day. The pancreatic acinar cell tumors in male rats are low-grade malignancies, did not affect survival, did not metastasize or invade surrounding tissue, and were similar to those seen in concurrent controls. The relevance of these pancreatic acinar cell tumors in male rats to carcinogenic risk in humans is unclear.

Mutagenesis

Gabapentin demonstrated no genotoxic potential. It was not mutagenic *in vitro* in standard assays using bacterial or mammalian cells. Gabapentin did not induce structural chromosome aberrations in mammalian cells *in vitro* or *in vivo*, and did not induce micronucleus formation in the bone marrow of hamsters.

Impairment of fertility

No adverse effects on fertility or reproduction were observed in rats at doses up to 2000 mg/kg (approximately five times the maximum daily human dose on a mg/m² of body surface area basis).

Teratogenesis

Gabapentin did not increase the incidence of malformations, compared to controls, in the offspring of mice, rats, or rabbits at doses up to 50, 30 and 25 times respectively, the daily human dose of 3600 mg, (four, five or eight times, respectively, the human daily dose on a mg/m² basis).

Gabapentin induced delayed ossification in the skull, vertebrae, forelimbs, and hindlimbs in rodents, indicative of fetal growth retardation. These effects occurred when pregnant mice received oral doses of 1000 or 3000 mg/kg/day during organogenesis and in rats given 2000 mg/kg prior to and during mating and throughout gestation. These doses are approximately 1 to 5 times the human dose of 3600 mg on a mg/m² basis.

No effects were observed in pregnant mice given 500 mg/kg/day (approximately 1/2 of the daily human dose on a mg/m² basis).

An increased incidence of hydronephrosis and/or hydroureter was observed in rats given 2000 mg/kg/day in a fertility and general reproduction study, 1500 mg/kg/day in a teratology study, and 500, 1000, and 2000 mg/kg/day in a perinatal and postnatal study. The significance of these

findings is unknown, but they have been associated with delayed development. These doses are also approximately 1 to 5 times the human dose of 3600 mg on a mg/m² basis.

In a teratology study in rabbits, an increased incidence of post-implantation fetal loss, occurred in pregnant rabbits given 60, 300, and 1500 mg/kg/day during organogenesis. These doses are approximately 1/4 to 8 times the daily human dose of 3600 mg on a mg/m² basis. The margins of safety are insufficient to rule out the risk of these effects in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Composition of capsule: magnesium stearate, talc, starch pregelatinised, lactose monohydrate;
Hard gelatine capsule: iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), titanium dioxide (E171), gelatine.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

Store at temperature not above 25 °C.
Store in a place out of reach by children!

6.5 Nature and contents of container

10 capsules in PVC/PVDC/Al blister.
5 or 10 blisters in a carton box, with enclosed instruction for use.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Note: ☒ (single cross)
Availability: **group II.**
Medicinal product subject to medical prescription (V).

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Hungary

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)

MA No. 14382 or 16.04.2015.

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION

Date of first authorisation: 12/14/2005

Renewal of the authorisation: 04/16/2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26/07/2019

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тебантин, капсулы 300 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая капсула препарата Тебантин 300 мг содержит 300 мг габапентина.

Вспомогательные вещества с известным действием:

Каждая капсула препарата Тебантин 300 мг содержит 66,42 мг лактозы (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Тебантин, капсулы 300 мг:

Содержимое капсулы: белый или почти белый кристаллический порошок.

Капсулы Coni-Snap® размера №1, верхняя часть: розовато-коричневого цвета; нижняя часть: желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

Эпилепсия

Габапентин применяется в качестве вспомогательного средства при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше (см. раздел 5.1).

Габапентин применяется в виде монотерапии при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше.

Лечение периферической нейропатической боли

Габапентин применяется при лечении периферической нейропатической боли, в частности при диабетической нейропатии с болевым синдромом и постгерпетической невралгии у взрослых пациентов.

4.2. Способ применения и дозы

Дозы

В таблице 1 приведена рекомендованная схема постепенного повышения начальной дозы препарата у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше. Указания по дозировке препарата у детей в возрасте до 12 лет представлены под отдельным подзаголовком ниже в данном разделе.

Таблица 1.

ДОЗИРОВКА: ПОСТЕПЕННОЕ ПОВЫШЕНИЕ НАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ		
День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз в день	300 мг 2 раза в день	300 мг 3 раза в день

Прекращение лечения габапентином

В соответствии с действующими стандартами клинической практики, при необходимости прекращения лечения габапентином рекомендуется постепенное снижение его дозы на протяжении по меньшей мере одной недели, независимо от показания к применению.

Эпилепсия

Эпилепсия в большинстве случаев требует длительного лечения. Доза препарата подбирается лечащим врачом в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности.

Взрослые и подростки

В клинических исследованиях эффективная доза составляла 900–3600 мг/день. Вначале лечения препарат может применяться по схеме постепенного повышения начальной дозы, приведенной в таблице 1, или по 300 мг 3 раза в день (3 р/день) в день 1. Впоследствии, в зависимости от эффективности и переносимости препарата у данного пациента, возможно дополнительное ступенчатое повышение дозы на 300 мг/день раз в 2–3 дня до достижения максимальной дозы 3600 мг/день. У отдельных пациентов может потребоваться повышать дозу препарата с замедленной скоростью. Доза 1800 мг/день может быть достигнута не ранее чем через 1 неделю, доза 2400 мг/день — в общей сложности через 2 недели, а доза 3600 мг/день — в общей сложности через 3 недели.

В долговременных, открытых клинических исследованиях препарат хорошо переносился в дозах до 4800 мг/день. Общая суточная доза должна быть разделена на 3 разовые дозы. Во избежание «прорывных» судорог максимальный интервал между дозами не должен превышать 12 часов.

Дети

Дети в возрасте от 6 лет и старше

Начальная доза составляет 10–15 мг/кг/день. Эффективная доза достигается путем постепенного повышения начальной дозы на протяжении приблизительно 3 дней. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте от 6 лет и старше составляет 25–35 мг/кг/день. В долгосрочных клинических исследованиях препарат хорошо переносился в дозах до 50 мг/кг/день. Общая суточная доза должна быть разделена на 3 разовые дозы, максимальный интервал между дозами не должен превышать 12 часов.

Контроль концентрации габапентина в плазме крови в целях оптимизации лечения не является обязательным. Кроме того, габапентин может применяться в комбинации с другими противосудорожными лекарственными препаратами без риска изменения концентрации габапентина в плазме крови или концентраций других противосудорожных препаратов в сыворотке крови.

Периферическая нейропатическая боль

Взрослые

Вначале лечения препарат может применяться по схеме постепенного повышения начальной дозы, приведенной в таблице 1. В качестве альтернативы допускается применение препарата в начальной дозе 900 мг/день, разделенной на 3 равные дозы. Впоследствии, в зависимости от эффективности и переносимости препарата у данного пациента, возможно дополнительное ступенчатое повышение дозы на 300 мг/день раз в 2–3 дня до достижения максимальной дозы 3600 мг/день. У отдельных пациентов может потребоваться повышать дозу препарата с еще более низкой скоростью. Доза 1800 мг/день может быть достигнута не ранее чем через 1 неделю, доза 2400 мг/день — в общей сложности через 2 недели, а доза 3600 мг/день — в общей сложности через 3 недели.

Эффективность и безопасность препарата при лечении периферической нейропатической боли (в частности, при диабетической нейропатии с болевым синдромом и постгерпетической невралгии) не изучались в клинических исследованиях с периодом лечения более 5 месяцев.

Если применение препарата для лечения периферической нейропатической боли необходимо продолжать более 5 месяцев, лечащий врач должен оценить клиническое состояние пациента и определить потребность в дополнительном лечении.

Указание, относящееся ко всем показаниям к применению

У пациентов с плохим общим состоянием (с низкой массой тела, после перенесенной трансплантации органа и др.) постепенное повышение дозы препарата следует проводить с замедленной скоростью, применяя пониженные дозы препарата или увеличивая интервал между дозами.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек и/или находящихся на гемодиализе рекомендуется откорректировать дозу препарата, как описано в таблице 2. Для выполнения рекомендаций по дозировке у пациентов с почечной недостаточностью могут применяться капсулы габапентина 100 мг.

Таблица 2. Доза габапентина у взрослых в зависимости от состояния функции почек

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

* Общая суточная доза препарата должна быть разделена на 3 равные дозы. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 79 мл/мин) препарат следует применять в пониженных дозах.

** Общая суточная доза 150 мг достигается приемом 300 мг раз в 2 дня.

*** У пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин суточная доза должна быть снижена пропорционально показателю клиренса креатинина (в частности, 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, которые никогда не получали лечение габапентином, рекомендуется применять препарат в нагрузочной дозе 300–400 мг, а затем по 200–300 мг после каждого 4-часового сеанса гемодиализа. В дни без диализа габапентин не применяется.

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, поддерживающая доза габапентина должна определяться в соответствии с рекомендациями по дозировке, приведенными в таблице 2. В дополнение к поддерживающей дозе препарат рекомендуется применять по 200–300 мг после каждого 4-часового сеанса гемодиализа.

Способ применения

Внутрь.

Габапентин может применяться независимо от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды (например, стаканом воды).

4.3. Противопоказания

Реакции гиперчувствительности к активному ингредиенту или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (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 проявлениями (DRESS-синдром) [см. раздел 4.8].

Важно отметить, что у пациентов могут наблюдаться ранние симптомы реакции гиперчувствительности, такие как лихорадка и лимфаденопатия, даже при отсутствии сыпи. При появлении указанных объективных или субъективных проявлений пациент должен незамедлительно пройти обследование. Если другие причины данных проявлений не установлены, лечение габапентином должно быть прекращено.

Анафилактические реакции

Габапентин может провоцировать анафилактические реакции. В зарегистрированных клинических случаях объективные и субъективные проявления включали затрудненное дыхание, отек губ, глотки и языка и артериальную гипотензию, которые требовали неотложной медицинской помощи. Пациенты должны знать о том, что при появлении объективных или субъективных проявлений анафилактических реакций следует немедленно обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.8).

Суицидальные мысли и поведение

Во время приема противоэпилептических препаратов по различным показаниям регистрировались случаи появления суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое повышение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм повышения риска неизвестен, а имеющиеся данные не позволяют исключить, что габапентин также способен повышать этот риск.

В связи с этим пациенты должны находиться под наблюдением для выявления и соответствующего лечения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны знать о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении суицидальных мыслей или поведения.

Острый панкреатит

При развитии острого панкреатита во время лечения габапентином следует рассмотреть возможность прекращения лечения данным препаратом (см. раздел 4.8).

Эпилептические приступы

Возможность возникновения «рикошетных» эпилептических приступов после завершения приема габапентина не доказана, однако резкое прекращение лечения противосудорожными препаратами у пациентов с эпилепсией может приводить к развитию эпилептического статуса (см. раздел 4.2).

Как и в случае с другими противоэпилептическими препаратами, у ряда пациентов во время лечения габапентином возможно учащение или появление новых типов эпилептических приступов.

Как и в случае с другими противоэпилептическими препаратами, у пациентов с рефрактерной эпилепсией, получающих несколько противоэпилептических препаратов, попытки прекратить применение других препаратов, чтобы перейти на монотерапию габапентином, редко приводят

к успеху.

Считается, что габапентин неэффективен при эпилептических приступах с первичной генерализацией, таких как абсансы, и может усугублять такие приступы у некоторых пациентов. В связи с этим габапентин следует применять с осторожностью у пациентов со смешанными эпилептическими приступами, включая абсансы.

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

Лечение габапентином сопровождалось головокружением и сонливостью, что может способствовать возрастанию риска случайных травм (например, падения). 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 они полностью не ознакомятся с потенциальными эффектами данного лекарственного средства.

Одновременное применение препарата с опиоидными препаратами

Пациенты, одновременно получающие опиоидные анальгетики, должны находиться под наблюдением для выявления симптомов угнетения центральной нервной системы (ЦНС), таких как сонливость, седатация и угнетение дыхания. При одновременном применении габапентина и морфина, может наблюдаться повышение концентрации габапентина в плазме крови. Доза габапентина или опиоидного препарата должна быть соответственно снижена (см. раздел 4.5).

Угнетение дыхания

Во время лечения габапентином регистрировались случаи тяжелого угнетения дыхания. Риск данной тяжелой нежелательной реакции может быть повышен при нарушении функции дыхания, заболеваниях дыхательной или нервной системы или почечной недостаточности, при одновременном лечении препаратами, угнетающими ЦНС, а также у лиц пожилого возраста. У таких пациентов может потребоваться коррекция дозы.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Систематические исследования габапентина у пациентов в возрасте от 65 лет и старше не проводились. В одном двойном слепом исследовании у пациентов с нейропатической болью частота таких явлений, как сонливость, периферические отеки и астения, у пациентов в возрасте от 65 лет и старше была выше, чем у пациентов более молодого возраста. Как показали клинические исследования, за исключением вышеперечисленных явлений, профиль нежелательных явлений в данной возрастной группе не отличался от такового у пациентов более молодого возраста.

Дети и подростки

Влияние длительного (более 36 недель) лечения габапентином на обучаемость, умственные способности и развитие детей и подростков изучено недостаточно. В связи с этим польза длительного лечения должна быть сопоставлена с его потенциальными рисками.

Злоупотребление лекарственным препаратом и лекарственная зависимость

В базе пострегистрационных данных зарегистрированы случаи злоупотребления данным 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 нацеленность на получение препарата, повышение его дозы, развитие толерантности.

Лабораторное обследование

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 биуретовая реакция, турбидиметрический метод или метод связывания с

красителем, или применять только указанные альтернативные методы.

Вспомогательные вещества

Препарат Гордиус, твердые капсулы, содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия

В спонтанных сообщениях и в литературе описаны клинические случаи угнетения дыхания и/или седатации в связи с применением габапентина и опиоидных препаратов. В некоторых сообщениях авторы пришли к выводу, что риск этого явления значительно повышен при применении габапентина в комбинации с опиоидными препаратами, в особенности у пациентов пожилого возраста.

В исследовании с участием здоровых добровольцев (N = 12), которые принимали капсулу морфина с контролируемым высвобождением за 2 часа до приема капсулы габапентина 600 мг, средняя величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) габапентина была на 44 % выше, чем при его приеме без морфина. В связи с этим пациенты, которым требуется одновременное лечение опиоидными препаратами, должны находиться под пристальным наблюдением для выявления симптомов угнетения ЦНС, таких как сонливость, седатация и угнетение дыхания. Доза габапентина или опиоидного препарата должна быть соответственно снижена.

Габапентин не вступал во взаимодействие с фенобарбиталом, фенитоином, вальпроевой кислотой и карбамазепином.

Фармакокинетика габапентина в равновесном состоянии сходна у здоровых лиц и у пациентов с эпилепсией, получающих лечение противоэпилептическими препаратами.

При одновременном приеме габапентина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон и/или этинилэстрадиол, не наблюдалось изменения фармакокинетики ни одного из препаратов в равновесном состоянии.

При одновременном приеме габапентина с алюминий- и магнийсодержащими антацидами наблюдается снижение биодоступности габапентина, которое достигает 24 %. Габапентин рекомендуется принимать не ранее чем через 2 часа после приема антацида.

Почечная экскреция габапентина не изменялась под влиянием пробенецида.

Небольшое снижение почечной экскреции габапентина наблюдалось при его одновременном применении с циметидином, однако это явление не рассматривается как клинически значимое.

4.6. Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Общий риск, связанный с эпилепсией и применением противоэпилептических препаратов

У женщин, получающих лечение противоэпилептическими препаратами, риск рождения ребенка с врожденными пороками развития повышен в 2–3 раза. Наиболее часто регистрировались такие пороки развития, как незаращение верхней губы, мальформации 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 при возможности. Пациентки, у которых высока вероятность наступления беременности или сохранена способность к деторождению, должны получить специальные

рекомендации. Если женщина планирует беременность, следует пересмотреть необходимость противосудорожной терапии. Резкое прекращение противосудорожной терапии не допускается: это может привести к появлению «прорывных» судорог с серьезными последствиями для матери и ребенка. У детей пациенток с эпилепсией изредка наблюдалось замедление развития. При этом не представляется возможным установить, вызвано ли замедление развития генетическими или социальными факторами, эпилепсией у матери или применением противосудорожных препаратов.

Риск, связанный с применением габапентина

Габапентин проникает через плаценту у людей.

Достоверные данные о применении габапентина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Исследования на животных показали, что препарат обладает репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека не установлен. Применение габапентина во время беременности допускается лишь в тех случаях, когда потенциальная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Невозможно сделать достоверный вывод о том, что лечение габапентином во время беременности может повышать риск врожденных пороков развития, ввиду особенностей такого заболевания, как эпилепсия, и одновременного применения других противосудорожных препаратов в каждом зарегистрированном случае беременности.

Грудное вскармливание

Габапентин проникает в женское грудное молоко. Влияние габапентина на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не изучено, поэтому применение препарата у пациенток, кормящих грудью, требует повышенной осторожности. Применение габапентина в период грудного вскармливания допускается лишь в тех случаях, когда потенциальная польза лечения отчетливо перевешивает риски.

Фертильность

В исследованиях на животных препарат не оказывал влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Габапентин может оказывать слабое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Габапентин воздействует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие соответствующие симптомы. Даже если эти нежелательные эффекты имеют легкую или среднюю степень тяжести, они могут быть потенциально опасными при управлении транспортными средствами и механизмами. Этот риск особенно велик на начальных этапах лечения или после повышения дозы препарата.

4.8. Нежелательные эффекты

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией (с применением препарата в качестве вспомогательного средства и в виде монотерапии) и нейропатической болью, представлены по системно-органному классам и частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$). Если нежелательная реакция встречалась в клинических исследованиях с различной частотой, ее относили к высшей категории частоты.

Дополнительные реакции, зарегистрированные в пострегистрационном периоде, включены в категорию «Частота не установлена (нельзя оценить по имеющимся данным)» и выделены курсивом в нижеследующем списке.

В пределах каждой категории частоты нежелательные эффекты расположены в порядке

убывания 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 не установлена	<i>тромбоцитопения</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	аллергические реакции (в частности, крапивница)
Частота не установлена	<i>синдром гиперчувствительности (системная реакция с вариабельной клинической картиной, которая может включать лихорадку, сыпь, лимфаденопатию, эозинофилию и в ряде случаев другие объективные и субъективные проявления), анафилактические реакции (см. раздел 4.4)</i>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	анорексия, повышение аппетита
Нечасто	гипергликемия (наиболее часто у пациентов с сахарным диабетом)
Редко	гипогликемия (наиболее часто у пациентов с сахарным диабетом)
Частота не установлена	<i>гипонатриемия</i>
Нарушения психики	
Часто	враждебность, спутанность сознания и эмоциональная лабильность, депрессия, тревожность, нервозность, нарушение мышления
Нечасто	психомоторное возбуждение
Частота не установлена	<i>галлюцинации</i>
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, нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов
Нечасто	гипокинезия, нарушение умственной деятельности
Редко	потеря сознания
Частота не установлена	<i>другие двигательные расстройства (в частности, хореоатетоз, дискинезия, дистония)</i>
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	нарушения зрения, в частности амблиопия и диплопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Часто	вертиго
Частота не установлена	<i>шум в ушах</i>
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	артериальная гипертензия, вазодилатация

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит
Редко	угнетение дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	рвота, тошнота, нарушения со стороны зубов, гингивит, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, сухость во рту или глотке, вздутие живота
Нечасто	дисфагия
Частота не установлена	<i>панкреатит</i>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота не установлена	<i>гепатит, желтуха</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	отек лица, пурпура (чаще описывается как кровоподтеки после физической травмы), сыпь, зуд, угревая сыпь
Частота не установлена	<i>синдром Стивенса — Джонсона, ангионевротический отек, мультиформная эритема, алопеция, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (см. раздел 4.4)</i>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	
Часто	артралгия, миалгия, боль в спине, мышечные подергивания
Частота не установлена	<i>рабдомиолиз, миоклонус</i>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота не установлена	<i>острая почечная недостаточность, недержание мочи</i>
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Часто	импотенция
Частота не установлена	<i>гипертрофия молочных желез, гинекомастия, сексуальная дисфункция (включая изменения либидо, нарушения эякуляции и аноргазмию)</i>
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	утомляемость, повышение температуры тела
Часто	периферические отеки, нарушение походки, астения, боль, недомогание, гриппоподобный синдром
Нечасто	генерализованные отеки
Частота не установлена	<i>реакции «отмены» (чаще тревожность, бессонница, тошнота, боль, потливость), боль в грудной клетке. Зарегистрированы случаи внезапной смерти без установленной причины, однако их связь с применением габапентина не установлена.</i>
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	снижение количества лейкоцитов, прибавка массы тела
Нечасто	повышение показателей функции печени, таких как СГОТ (АСТ), СГПТ (АЛТ) и билирубина
Частота не установлена	<i>повышение содержания креатинфосфокиназы в крови</i>
Травмы, отравления и осложнения процедур	
Часто	случайная травма, перелом, ссадина
Нечасто	падения

Во время лечения габапентином регистрировались случаи острого панкреатита. Их связь с применением габапентина неясна (см. раздел 4.4).

У пациентов, находящихся на гемодиализе в связи с почечной недостаточностью в терминальной стадии, наблюдалась миопатия с повышением содержания креатинкиназы.

Инфекции дыхательных путей, средний отит, судороги и бронхит регистрировались только в клинических исследованиях у детей. Кроме того, в клинических исследованиях у детей часто наблюдалось агрессивное поведение и гиперкинезы.

Передача информации о подозреваемых нежелательных реакциях

Передача информации о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата имеет большое значение. Сбор этой информации позволяет непрерывно контролировать соотношение пользы и риска, связанных с применением лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях через общенациональную систему сбора информации, указанную в приложении V*.

4.9. Передозировка

Острые, угрожающие жизни, токсические эффекты отсутствовали даже при передозировке с приемом препарата в дозах до 49 г в сутки.

Симптомы передозировки включали головокружение, двоение в глазах, невнятную речь, сонливость, потерю сознания, вялость и легкую диарею. У всех пациентов наступило выздоровление на фоне поддерживающей терапии. Снижение всасывания габапентина в более высоких дозах может способствовать ограничению его всасывания при передозировке и, таким образом, минимизировать токсическое воздействие.

Передозировка габапентина, в особенности в комбинации с другими лекарственными препаратами, угнетающими ЦНС, может приводить к коме.

Хотя габапентин может быть выведен из организма путем гемодиализа, опыт показал, что обычно это не требуется. Однако проведение гемодиализа может быть целесообразно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Прочие противосудорожные средства. Код АТХ: N03AX12

Механизм действия

Габапентин активно проникал в головной мозг и предотвращал эпилептические приступы в различных исследованиях с моделированием эпилепсии у животных. Габапентин не обладает родством к ГАМК-рецепторам (гамма-аминомасляной кислоты) GABA-A и GABA-B и не оказывает влияния на ее метаболизм. Препарат не связывается с рецепторами других нейромедиаторов в головном мозге и не взаимодействует с натриевыми каналами. Габапентин характеризуется высокой аффинностью связывания с субъединицей альфа-2-дельта ($\alpha 2\delta$) потенциалзависимых кальциевых каналов. Предполагается, что связывание с субъединицей $\alpha 2\delta$ может обеспечивать противосудорожный эффект габапентина у животных. При проведении широкого спектра скрининговых исследований не было обнаружено, что какие-либо препараты воздействуют на другие мишени, кроме субъединицы $\alpha 2\delta$.

Данные нескольких доклинических исследований с моделированием свидетельствуют о том, что фармакологическая активность габапентина может быть обусловлена связыванием с субъединицей $\alpha 2\delta$ и снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в различных отделах центральной нервной системы. Это действие может лежать в основе противосудорожной активности габапентина. Роль данных эффектов в противосудорожной активности габапентина у человека еще не изучена.

Габапентин также проявлял эффективность в ряде доклинических исследованиях на животных с моделированием боли. Предполагается, что специфическое связывание габапентина с субъединицей $\alpha 2\delta$ вызывает несколько различных эффектов, которые могли обеспечивать анальгетическое действие при моделировании боли у животных. Габапентин может оказывать анальгетическое действие на уровне спинного мозга и высших центров головного мозга путем взаимодействия с нисходящими тормозящими путями болевой чувствительности.

Роль этих эффектов, выявленных в доклинических исследованиях, в клинической эффективности препарата у человека не изучена.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании с оценкой вспомогательной терапии при парциальных эпилептических приступах у детей в возрасте 3–12 лет частота достижения 50%-ного ответа в группе габапентина была численно (но статистически не достоверно) выше, чем в группе плацебо. Дополнительный ретроспективный анализ частоты ответа в различных возрастных группах (3–5 лет и 6–12 лет) не выявил статистически значимого влияния возраста в виде непрерывной и бинарной переменной. Результаты этого дополнительного ретроспективного анализа представлены в таблице ниже.

Ответ (≥ 50 % улучшение) в зависимости от группы лечения и возраста в популяции МИТТ*			
Возрастная группа	Плацебо	Габапентин	P-величина
< 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 intent to treat, которая включала всех пациентов, рандомизированных в группу лечения исследуемым препаратом и предоставивших пригодные для оценки данные дневника эпилептических приступов за 28-дневный период в начальной и двойной слепой фазах исследования.

5.2. Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается через 2–3 часа после его перорального приема. Биодоступность габапентина (доля всосавшегося препарата) имеет тенденцию к снижению по мере повышения дозы. Абсолютная биодоступность после приема капсулы 300 мг составляет приблизительно 60 %. Пища, в том числе обогащенная жирами, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику габапентина.

Фармакокинетика габапентина не изменяется при его многократном приеме. В клинических исследованиях концентрация габапентина в плазме крови составляла, как правило, 2– μ 20 μ г/мл, однако эти величины концентрации нельзя использовать для прогнозирования безопасности или эффективности. Показатели фармакокинетики представлены в таблице 3.

Таблица 3**Обобщенные средние (%КВ) показатели фармакокинетики габапентина в равновесном состоянии при приеме препарата каждые 8 часов**

Показатель фармакокинетики	300 мг (N = 7)		400 мг (N = 14)		800 мг (N = 14)	
	Средняя величина	%КВ	Средняя величина	%КВ	Средняя величина	%КВ
C_{\max} (мг/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) (мг•ч/мл)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	НП	НП	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{\max} — максимальная концентрация препарата в плазме крови в равновесном состоянии.

t_{\max} — время до достижения C_{\max} .

$T_{1/2}$ — период выведения в фазе элиминации.

AUC₍₀₋₈₎ — площадь под фармакокинетической кривой за период от нулевой точки до 8 часов после приема препарата.

Ae% — процентная часть дозы, выделившаяся с мочой в неизменном виде за период от нулевой точки до 8 часов после приема препарата.

НП — не применимо.

Распределение

Габапентин не связывается с белками плазмы крови, его объем распределения составляет 57,7 л. У пациентов с эпилепсией концентрация габапентина в спинномозговой жидкости (СМЖ) составляла приблизительно 20 % от соответствующей остаточной концентрации препарата в плазме крови в равновесном состоянии. Габапентин обнаруживался в грудном молоке кормящих женщин.

Биотрансформация

Данные о метаболизме габапентина у человека отсутствуют. Габапентин не стимулирует ферментативную активность оксидаз печени со смешанной функцией, которые участвуют в метаболизме лекарственных препаратов.

Выведение

Габапентин выводится из организма в неизменном виде исключительно путем почечной экскреции. Период полувыведения габапентина в фазе элиминации не зависит от дозы и составляет в среднем 5–7 ч.

У лиц пожилого возраста и при почечной недостаточности наблюдается замедление клиренса креатинина из плазмы крови. Константа скорости элиминации, клиренс из плазмы крови и почечный клиренс габапентина прямо пропорциональны величине клиренса креатинина.

Габапентин выводится из плазмы крови при гемодиализе. При нарушении функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата (см. раздел 4.2).

Фармакокинетика габапентина у детей оценивалась в исследовании с участием 50 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет. Концентрации габапентина в плазме крови при расчете на мг/кг, в целом, были сходными у детей старше 5 лет и у взрослых.

В фармакокинетическом исследовании у 24 здоровых детей в возрасте 1–48 месяцев было выявлено снижение площади под фармакокинетической кривой (AUC) приблизительно на 30 %, снижение C_{\max} и повышение клиренса при расчете на единицу массы тела в сравнении с

данными, полученными у детей старше 5 лет.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

Биодоступность габапентина (доля всосавшегося препарата) снижается по мере повышения дозы, что обуславливает нелинейность показателей фармакокинетики, зависящих от биодоступности (F), таких как $Ae\%$, CL/F и Vd/F . Фармакокинетика фазы элиминации (показатели фармакокинетики, не зависящие от F, такие как CLr и $T_{1/2}$) наилучшим образом описывается с помощью линейной модели. Концентрации габапентина в плазме крови в равновесном состоянии прогнозируются на основании данных, полученных при введении препарата в однократной дозе.

5.3. Данные доклинических исследований по безопасности

Канцерогенность

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 высшей дозе, было обнаружено статистически значимое повышение частоты опухолей из ацинарных клеток 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. Опухоли из ацинарных клеток поджелудочной железы у самцов крыс имели низкую степень злокачественности, не влияли на выживаемость, не метастазировали, не прорастали в окружающие ткани и были сходными с опухолями, обнаруженными в группах контроля. Значимость образования опухолей из ацинарных клеток поджелудочной железы у самцов крыс по отношению к риску канцерогенного эффекта у человека неясна.

Мутагенность

Габапентин не обладал генотоксичностью. Стандартные исследования в условиях *in vitro* на клетках млекопитающих показали, что у препарата отсутствует мутагенный эффект. Габапентин не вызывал образование структурных хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих в условиях *in vitro* и *in vivo* и не вызывал образование микроядер в клетках костного мозга хомяков.

Нарушение фертильности

Введение габапентина крысам в дозах до 2000 мг/кг (приблизительно в 5 раз выше чем максимальная суточная доза у человека при расчете на mg/m^2 поверхности тела) не сопровождалось нежелательными эффектами со стороны фертильности или репродуктивной системы.

Тератогенность

Введение габапентина мышам, крысам и кроликам в дозах, превышающих суточную дозу у человека (3600 мг) в 50, 30 и 25 раз соответственно (в 4, 5 и 8 раз выше суточной дозы у человека при расчете на mg/m^2), не приводило к учащению пороков развития у потомства в сравнении с группой контроля.

Габапентин вызывал задержку оксификации черепа, позвонков, а также передних и задних конечностей у грызунов, что указывало на замедление внутриутробного развития плода. Эти эффекты наблюдались при пероральном введении габапентина беременным самкам мышей в дозе 1000 или 3000 мг/кг/день в период органогенеза и самкам крыс в дозе 2000 мг/кг до и во время спаривания и в течение всего периода гестации. Эти дозы приблизительно в 1–5 раз выше дозы 3600 мг у человека при расчете на mg/m^2 .

При введении габапентина беременным самкам мышей в дозе 500 мг/кг/день (приблизительно 1/2 от суточной дозы человека при расчете на mg/m^2) какие-либо эффекты отсутствовали.

Повышение частоты гидроуретера и/или гидронефроза наблюдалось у крыс, получавших

габапентин по 2000 мг/кг/день в исследовании влияния на фертильность и общую репродуктивную функцию, по 1500 мг/кг/день в исследовании тератогенности, а также по 500, 1000 и 2000 мг/кг/день в исследовании влияния на пери- и постнатальное развитие. Значимость этих явлений не ясна, однако они ассоциировались с замедлением внутриутробного развития. Эти дозы также приблизительно в 1–5 раз выше дозы 3600 мг у человека при расчете на мг/м².

В исследовании тератогенности введение габапентина кроликам в дозах 60, 300 и 1500 мг/кг/день в период органогенеза сопровождалось повышением частоты постимплантационных потерь. Эти дозы приблизительно в 0,25 - 8 раз выше суточных доз у человека (3600 мг) при расчете на мг/м². Данных недостаточно для исключения соответствующего риска при применении у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы: магния стеарат, тальк, крахмал прежелатинированный, лактозы моногидрат.

Твердая желатиновая капсула: железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E 171), желатин.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Тип и содержимое упаковки

10 капсул в блистере из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

5 или 10 блистеров в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации

Особые указания отсутствуют.

Примечание: ✘ (один крест)

Доступность: **группа II.**

Лекарственный препарат отпускается по рецепту (V).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт,

ул. Дёмрёи, 19–21.

Венгрия

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

РУ № 14382 от 16.04.2015.

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 14.12.2005.

Дата перерегистрации: 16.04.2015.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

26.07.2019 г.