

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕЙРАЛГІН
(NEURALGIN)

Склад:

діюча речовина: габапентин;

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

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк;

оболонка капсул:

капсули по 100 мг – желатин, титану діоксид (E 171);

капсули по 300 мг – желатин, титану діоксид (E 171), барвник D&C жовтий № 10 (хіноліновий жовтий E 104);

капсули по 400 мг – желатин, титану діоксид (E 171), барвник D&C жовтий № 10 (хіноліновий жовтий E 104), барвник FD&C червоний № 40 (E 129).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

Капсули 100 мг

Тверді желатинові капсули, калібр 3, «Коніснап», корпус і ковпачок білого кольору з матовою поверхнею. Блакитним кольором на ковпачку напис «Gabapentin / 100 mg», а на корпусі – логотип «P» або без логотипу, або на ковпачку корпусі написи відсутні. Капсули заповнені порошком білого кольору.

Капсули 300 мг

Тверді желатинові капсули, калібр 1, «Коніснап», корпус і ковпачок жовтого кольору з матовою поверхнею. Блакитним кольором на ковпачку напис «Gabapentin / 300 mg», а на корпусі – логотип «P» або без логотипу, або на ковпачку корпусі написи відсутні. Капсули заповнені порошком білого кольору.

Капсули 400 мг

Тверді желатинові капсули, калібр 0, «Коніснап», корпус і ковпачок оранжевого кольору з матовою поверхнею. Блакитним кольором на ковпачку напис «Gabapentin / 400 mg», а на корпусі – логотип «P» або без логотипу, або на ковпачку корпусі написи відсутні. Капсули заповнені порошком білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм дії габапентину невідомий. Габапентин структурно пов'язаний з нейротрансмітером ГАМК (гамма-аміномасляна кислота), але механізм його дії відрізняється від ряду інших активних речовин, які взаємодіють з синапсами ГАМК, включаючи вальпроат, барбітурати, бензодіазепіни, інгібітори ГАМК-трансамінази, інгібітори захоплення ГАМК, агоністи ГАМК і пропрепарати ГАМК. У дослідженнях *in vitro* з габапентином, поміченим радіоактивним ізотопом, була описана нова пептидзв'язуюча ділянка у головному мозку щурів, включаючи неокортексі гіпокампа, що може мати відношення до протисудомної та анагетичної дії габапентину та його структурних похідних. Ділянка зв'язування габапентину була ідентифікована як альфа2-дельта субодиниця вольтажчутливих кальцієвих каналів.

Габапентин у клінічних концентраціях не зв'язується з іншими поширеними лікарськими або нейротрансмітерними рецепторами головного мозку, включаючи ГАМК_A, ГАМК_B, бензодіазепіновий, глутаматовий, гліциновий або N-метил-D-аспаратний рецептор.

Габапентин *in vitro* не взаємодіє з натрієвими каналами і тим самим відрізняється від фенітоїну і карбамазепіну. Габапентин частково зменшує відповіді на глутаматовий агоніст N-метил-D-аспарат (N-methyl-D-aspartate, NMDA) у деяких тест-системах *in vitro*, але тільки у концентрації понад 100 мкМ (100 мМ), яка *in vivo* не досягається. Габапентин трохи зменшує вивільнення моноамінових нейротрансмітерів *in vitro*. Застосування габапентину щурам призводить до зростання обороту ГАМК у кількох ділянках головного мозку подібним з вальпроатом натрію чином, хоча і в інших частинах мозку. Значимість цих

різних ефектів габапентину для проти-судомної дії ще належить встановити. У тварин габапентин легко потрапляє у головний мозок і попереджає судому від максимального електрошоку, від хімічних конвульсантів, включаючи інгібітори синтезу ГАМК і в генетичних моделях судом.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо габапентин швидко абсорбується з травного тракту незалежно від прийому їжі. Взаємодія з харчовими продуктами відсутня. Пік вмісту препарату у плазмі крові досягається через 2-3 години. Доза препарату та його концентрація у плазмі крові перебувають у лінійній залежності.

Повторний прийом препарату не позначається на параметрах його фармакокінетики. Показник абсолютної біодоступності становить приблизно 59 % і не змінюється при курсовому прийманні.

Габапентин не зв'язується з білками плазми крові. Препарат проникає крізь гепатоенцефалічний бар'єр, у хворих на епілепсію його концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від відповідної рівноважної концентрації препарату у плазмі крові.

Габапентин практично не метаболізується в організмі людини, не спричиняє індукції чи гальмування ферментів печінки. Препарат не перешкоджає метаболізму протиепілептичних препаратів, які застосовуються у загальній практиці.

Препарат виводиться винятково через нирки у незміненому вигляді. Час напіввиведення не залежить від дози й у середньому становить 5-7 годин в осіб з нормальною видільною функцією нирок. Габапентин можна видалити з плазми крові за допомогою гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з вторинною генералізацією або без неї у дорослих і дітей віком від 6 років.

Як монотерапія при лікуванні парціальних нападів з вторинною генералізацією або без неї у дорослих і дітей віком від 12 років.

Лікування периферичного невропатичного болю, такого як больова діабетична нейропатія і постгерпетична невралгія у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

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 каналцеву секрецію і знижують виведення габапентину нирками.

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

Мієлотоксичні лікарські засоби посилюють гематотоксичність (лейкопенію).

При прийомі капсул морфіну з контрольованим вивільненням у дозі 60 мг за 2 години до прийому капсул габапентину 600 мг середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) габапентину зростала на 44 % порівняно з AUC габапентину, який приймали без морфіну. З цієї причини необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо таких ознак пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), як сонливість; дозу габапентину або морфіну потрібно належним чином знизити.

Ниркова екскреція габапентину не змінюється при застосуванні пробенециду.

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

Фармакокінетика габапентину схожа у здорових пацієнтів та у пацієнтів з епілепсією, які отримують протиепілептичні засоби.

Особливості застосування.

Зниження дози, відміну препарату або заміну його на іншій (альтернативний) потрібно здійснювати поступово, протягом не менше 1 тижня. Різде припинення лікування проти- епілептичними лікарськими засобами у хворих на епілепсію може спровокувати епілептичний статус.

Рекомендується обережність при лікуванні пацієнтів із психотичним захворюванням в анамнезі.

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю 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 з боку центральної нервової системи, такі як обнібуляція свідомості та атаксія.

Суїцидальне мислення і поведінка спостерігалися у пацієнтів, яких лікували протиепілептичними засобами при деяких показаннях. Є дані щодо підвищеного ризику виникнення суїцидального мислення і поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не унеможливають підвищений ризик у разі застосування габапентину.

Тому слід контролювати ознаки суїцидального мислення та поведінки і розглядати можливість застосування відповідного лікування. Необхідно 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 може прискорити виникнення епілептичного стану.

Спроби припинити застосування супутніх протиепілептичних засобів з метою переходу на монотерапію габапентином у стійких до лікування пацієнтів, які отримували кілька протиепілептичних засобів, рідко є успішними.

Габапентин не вважається ефективним при лікуванні первинних генералізованих нападів, наприклад, абсансів, і може навіть погіршувати такі напади у деяких пацієнтів. Тому габапентин слід призначати з обережністю пацієнтам зі змішаними нападами, включаючи абсанс.

Систематичних досліджень щодо застосування габапентину пацієнтам віком від 65 років не проводилося. Ефекти довгострокової (понад 36 тижнів) терапії із застосуванням габапентину на здатність до навчання, інтелект і розвиток у дітей не досліджувалися відповідним чином. 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 із самого початку.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Достатніх даних щодо застосування габапентину вагітним немає.

Дослідження на тваринах свідчать про наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людини невідомий. Тому габапентин не слід застосовувати у період вагітності, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода.

Неможливо визначити, чи пов'язане застосування габапентину з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку при його призначенні у період вагітності, оскільки у цей період такі вади може спричиняти як епілепсія сама по собі, так і застосування протиепілептичних засобів.

Габапентин проникає у грудне молоко. Оскільки його вплив на немовлят, яких годують груддю, невідомий, при призначенні габапентину жінкам у період лактації слід дотримуватися обережності. У зв'язку з цим необхідно припинити годування груддю на період лікування.

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

Габапентин діє на центральну нервову систему і може спричинити сонливість, запаморочення або інші схожі симптоми. Навіть у разі слабого або помірного ступеня, ці небажані ефекти можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем або працювати з іншими механізмами, особливо на початку лікування і після збільшення дози.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Габапентин можна приймати як разом з їжею, так і без неї, капсули слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю води (наприклад, 1 склянкою води).

Для усіх показань рекомендована схема титрування дози для початку терапії описана у таблиці 1 для дорослих і дітей віком від 12 років.

Таблиця 1

Схема-початкове титрування		
День 1	День 2	День 3
300 мг 1 раз на добу	300 мг 2 рази на добу	300 мг 3 рази на добу

Інструкція щодо дозування для дітей віком до 12 років наведена в цьому розділі нижче.

Припинення терапії габапентином

Як свідчать клінічні дані, якщо лікування габапентином необхідно припинити, це слід робити поступово, протягом принаймні 1 тижня незалежно від показань.

Епілепсія.

Епілепсія зазвичай потребує довготривалої терапії. Дози визначає лікар відповідно до індивідуальної переносимості препарату та ефективності лікування.

Дорослі та діти віком від 12 років

Діапазон ефективних доз становить від 900 до 3600 мг на добу.

Терапію можна розпочинати, коригуючи дозу як наведено у таблиці 1, або застосовувати 300 мг 3 рази на добу вже у перший день. Після цього на основі індивідуальної відповіді пацієнта та переносимості препарату дозу можна надалі збільшувати на 300 мг на добу кожні 2-3 дні до максимальної дози 3600 мг на добу.

Для окремих пацієнтів може бути доцільним більш повільне коригування дози габапентину. Мінімальний час для досягнення дози 1800 мг на добу – 1 тиждень, для досягнення дози 2400 мг на добу – 2 тижні, а для досягнення дози 3600 мг на добу – 3 тижні. Є дані, що доза до 4800 мг на добу добре переносилася. Добову дозу слід розподілити на 3 прийоми. Максимальний інтервал між прийомами не повинен перевищувати 12 годин для запобігання нападам.

Діти віком від 6 років

Початкова доза повинна становити від 10 до 15 мг/кг/добу, а ефективної дози досягають шляхом титрування у бік збільшення дози протягом приблизно 3 днів. Ефективна доза габапентину для дітей віком від 6 років становить 25-35 мг/кг/добу. Є дані, що доза 50 мг/кг маси тіла на добу переносилася добре. Загальну щоденну дозу слід розподілити на 3 окремі дози, максимальний інтервал між дозами не повинен перевищувати 12 годин.

Немає необхідності контролювати концентрацію препарату у плазмі крові. У подальшому габапентин можна застосовувати у комбінації з іншими протиепілептичними засобами без огляду на зміни концентрації габапентину у плазмі або концентрації інших протиепілептичних засобів у сироватці крові.

Периферичний невропатичний біль

Дорослі

Лікування можна розпочинати з титрування дози, як зазначено у таблиці 1. Як альтернатива, початкова доза може становити 900 мг/кг/добу, розподілена на 3 окремі прийоми. 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. Деякі пацієнти потребують повільнішого підвищення дози 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 периферичного невропатичного болю, зокрема при больовій діабетичній невропатії і постгерпетичній невралгії, ефективність і безпека не були вивчені для періоду лікування понад 5 місяців. Якщо для пацієнта потрібне дозування протягом періоду понад 5 місяців для лікування периферичного невропатичного болю, то лікар повинен провести оцінку клінічного статусу пацієнта і визначити необхідність додаткової терапії.

Інструкції, що стосуються призначень за всіма показаннями.

Для пацієнтів з ослабленим загальним станом здоров'я, з низькою масою тіла, після трансплантації органів, дозу слід титрувати повільніше, при цьому застосовувати або лікарську форму з меншим дозуванням, або збільшувати інтервали між приростом дози.

Пацієнти літнього віку (вік понад 65 років)

Для пацієнтів літнього віку може бути необхідним коригування дози з огляду на зниження ниркової функції з віком (див. таблицю 2).

У пацієнтів літнього віку можуть часто виникати сонливість, периферична едема та астенія.

Таблиця 2

Дозування габапентину для дорослих залежно від функції нирок

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Загальна добова доза 1)(мг/добу)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150)-600
<15)	150)-300

1) Загальну добову дозу розподіляти на 3 прийоми. Зменшене дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 79 мл/хв).

2) Слід призначати по 300 мг через добу.

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

Застосування пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.

Пацієнтам з анурією, які перебувають на гемодіалізі і раніше ніколи не отримували габапентин, рекомендується застосовувати навантажувальні дози від 300 до 400 мг, поім-200-300 мг габапентину після кожного 4-годинного сеансу гемодіалізу. У дні, коли діаліз не проводиться, габапентин приймати не можна. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок, які перебувають на гемодіалізі, підтримуючу дозу габапентину слід встановлювати згідно з рекомендаціями щодо дозування, наведеними у таблиці 2. Додатково до підтримуючої дози рекомендується прийом 200-300 мг препарату після кожного 4-годинного сеансу гемодіалізу.

Діти.

Габапентин показаний у якості ад'ювантної терапії при лікуванні парціальних нападів з вторинною генералізацією або без неї у дітей віком від 6 років. Габапентин показаний у якості монотерапії при лікуванні парціальних нападів з вторинною генералізацією або без неї у дітей віком від 12 років.

Передозування.

Гостра токсичність, що загрожує життю, не спостерігалася при передозуваннях габапентином у дозах до 49 г. Симптомами передозування є посилення проявів побічних ефектів (запаморочення, атаксія, диплопія, нечіткість мовлення, дизартрія, сонливість, летаргія, апатія, легка діарея).

Усі пацієнти одужували повністю після лікування. Знижена абсорбція габапентину при вищих дозах може обмежувати абсорбцію препарату при передозуванні, а отже, це мінімізує токсичність, спричинену передозуванням.

Передозування габапентину, особливо у комбнації з іншими депресантами ЦНС, може призвести до коми.

Лікування: симптоматична терапія. Габапентин може виводитися з кровообігу шляхом гемодіалізу. Але, як показує досвід, у цьому немає необхідності. Однак для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю гемодіаліз може бути ефективний.

У ході досліджень на тваринах при пероральному застосуванні габапентину у дозі 8 г/кг летальної дози не встановлено. У тварин відзначалися такі ознаки гострої токсичності як атаксія, утруднене дихання, птоз, зниження активності або збудження.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: вірусні інфекції, пневмонія, респіраторні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції, середній отит.

З боку системи крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинофілія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи кропив'янку.

Метаболічні порушення: анорексія, підвищення апетиту.

З боку психіки: ворожість, сплутаність свідомості та емоційна лабільність, депресія, тривожність, підвищена збудливість, порушення мислення, галюцинації.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, знервованість, атаксія, судоми, піперкінези, дизартрія, амнезія, тремор, безсоння, головний біль, порушення чутливості, такі як парестезія, гіпестезія, порушення координації рухів, ністагм, збільшення/зниження або відсутність рефлексів, гіпокінезія, інші рухові порушення (хореоатетоз, дискінезія, дистонія).

З боку органів зору: зорові розлади, такі як амбліопія, диплопія.

З боку органів слуху: вертиго, дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, вазодилатація, відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи: задишка, бронхіт, фарингіт, кашель, риніт.

З боку травного тракту: нудота, блювання, гінгівіт, зміна стану зубів, діарея, біль у животі, диспепсичні явища, запори, сухість у роті або глотці, метеоризм, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри: набряк обличчя, пурпура, яка найчастіше описується як синці, що виникають у результаті фізичної травми, висипання, свербіж, акне, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, алопеція.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, міалгія, біль у спині, посмикування м'язів, міоклонус.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, гіпертрофія молочних залоз, гінекомастія.

Загальні розлади: втомлюваність, гарячка, периферичний набряк, порушення ходи, астенія, біль, нездужання, грипоподібний синдром, генералізований набряк, реакції відміни (переважно тривожність, безсоння, нудота, біль, підвищена пітливість), біль у грудях. Повідомлялося про раптовий летальний наслідок, хоча причинний зв'язок з лікуванням габапентином не встановлений.

Лабораторні показники: зниження рівня лейкоцитів у крові, збільшення маси тіла, підвищення показників печінкових проб (АСТ, АЛТ та білірубину), коливання рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет.

Травми та отруєння: випадкова травма, перелом, подряпини.

Повідомлялося про випадки гострого панкреатиту при лікуванні габапентином. Причинний зв'язок з габапентином не з'ясований.

Були повідомлення про міопатію з підвищеними рівнями креатиніну у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, з нирковою недостатністю останньої стадії.

Є дані, що респіраторні інфекції, інфекції середнього вуха, бронхіт, судоми спостерігалися тільки у дітей, а також часто повідомлялося про виникнення агресивної поведінки та гіперкінезії у дітей.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 100 капсул у флаконах, по 10 капсул у блістерах, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек Н4Р 2Т4, Канада/
6111 Royalmount Avenue 100, Montreal, Quebec, Н4Р 2Т4, Canada.