

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТЕБАНТИН
(TEBANTIN)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: габапентин, циклогексануксусна кислота, 1 (амінометил);

основні фізико-хімічні властивості: вміст капсули 100 мг: білий або майже білий зернистий порошок розмір капсули: № 3, Coni-Snap[®], верхня частина червоного кольору (L570), нижня частина оранжевого кольору (L540);

вміст капсули 300 мг: білий або майже білий зернистий порошок, розмір капсули: № 1, Coni-Snap[®] верхня частина червоного кольору (L570), нижня частина жовтого кольору (42 087 STD YELLOW);

вміст капсули 400 мг: білий або майже білий зернистий порошок, розмір капсули: № 0, Coni-Snap[®] верхня частина червоного кольору (L570), нижня частина білого кольору (L500);

склад: одна капсула містить 100 мг; 300 мг або 400 мг габапентину;

допоміжні речовини: вміст капсули: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнієв стеарат;

тверда желатинова капсула: оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий, титану діоксид, желатин.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби.

Код АТС N03A X12.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Габапентин являється структурним аналогом гама-аміномасляної кислоти (ГАМК). Ліпофільність молекули габапентину сприяє проникненню його крізь гематоенцефалічний бар'єр. Точний механізм дії не відомий. Габапентин зв'язується з допоміжними протеїнами вольтажзалежними натрієвими каналами і, як результат модулює дію кальцієвих каналів та вивільнення трансмітерів. Подібні системи можуть виконувати роль мішені для габапентину при виявленні протибольової властивості.

Габапентин змінює активність ГАМК-синтетази і глутамат-синтетази *in vitro*. За даними досліджень габапентин збільшує синтез ГАМК у мозковій тканині людини.

У досліджах на тваринах габапентин продемонстрував антиконвульсивну, анагетичну (на моделі невропатичних та інфламаторних хворих), анксиолітичну та невро-протективну активність.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Всмоктування препарату не залежить від часу прийому їжі.

Середня максимальна концентрація габапентину в плазмі (C_{max}) визначається приблизно через 1 годину після однократного прийому Тебантину внутрішньо, незалежно від дози і лікарської форми. Величини T_{max} після повторних прийомів препарату приблизно на одну годину менше, ніж після одноразового прийому.

При повторних прийомах препарату стадія насичення досягається через 1-2 дні і зберігається в ході всього курсу лікування.

Нижче наводяться фармакокінетичні показники габапентину (відносна стандартна девіація в %) у стад насичення в результаті дозування кожні 8 годин.

Показники	300 мг (n=7)	400 мг (n=11)
C _{max} (кг/мл)	4,02 (24)	5,50 (21)
T _{max} (год)	2,7 (18)	2,1 (47)
T _{1/2} (год)	5,2 (12)	6,1 (ND)
AUC (0-∞) (мкг/год/мл)	24,8 (24)	33,3 (20)

Ae (%)

-

63,6 (14)

C_{max} – максимальна концентрація в плазмі;
T_{max} – час, необхідний для досягнення C_{max};
T_{1/2} – час напіввиведення;
AUC – площа під кривою концентрації і часу;
Ae – кількість габапентину, виділеного із сечею;
ND – вимір не проводився.

Біодоступність габапентину не залежить від дози. Біодоступність після повторних (3 рази на добу) прийомів доз до 300-600 мг, що рекомендуються для лікування, становить близько 60%.

Метаболізм. У печінці людини метаболізм габапентину незначний, габапентин не спричиняє індукції ензимів печінки, що беруть участь в окисних процесах.

Розподіл. Габапентин не зв'язується з білками плазми і швидко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Концентрація, виміряна в лікворі, становить 20% від концентрації в плазмі в стадії насичення.

Виведення. Виведення габапентину з організму здійснюється винятково через нирки. Час напіввиведення габапентину T_{1/2} становить 5-7 годин. Показники елімінації габапентину, T_{1/2} нирковий кліренс (Cl_r) не залежать від дози препарату і залишаються незмінними після повторних прийомів препарату.

Вікові зміни функції нирок в осіб літнього віку, а так само порушення ниркової функції у хворих, що проявляються зниженням кліренсу креатиніну, приводять до зниження плазматичного кліренсу габапентину і збільшення часу його елімінації. Пропорційно зниженню кліренсу креатиніну знижується постійна швидкість виведення габапентину, плазматичний і нирковий кліренси. Тому дозу габапентину рекомендується підбирати на підставі кліренсу креатиніну. Габапентин можна видалити з плазми з допомогою гемодіалізу.

Показання для застосування. Епілепсія.

Дорослим і дітям старше 12 років: у вигляді монотерапії або як додатковий засіб при комбінованій терапії для лікування парціальних епілептичних нападів, у тому числі що перебігають із вторинною генералізацією.

Дітям від 3 до 12 років: як додатковий засіб для лікування парціальних нападів, у тому числі що перебігають із вторинною генералізацією.

У даний час немає достатнього досвіду щодо застосування препарату як додаткового засобу у складі комбінованої терапії для лікування дітей молодше 3 років, щодо застосування у вигляді монотерапії дітей молодше 12 років.

Болі при невропатіях.

Для лікування невропатичного болю у дорослих.

Спосіб застосування та дози. Епілепсія.

Оптимальну дозу встановлює лікар на підставі індивідуальної переносимості та ефективності препарату. У процесі підбору оптимальної терапевтичної дози немає необхідності у визначенні концентрації препарату в плазмі.

Дорослим і дітям старше 12 років. Як правило, протиепілептичний ефект настає при добовій дозі 900-1200 мг. Бажаного терапевтичного рівня препарату в крові можна досягти за кілька днів використовуючи наведені нижче схеми дозування.

Рекоменовані режими призначення препарату.

A) У перший день 300 мг габапентину.

(по одній капсулі 300 мг один раз на добу або по одній капсулі 100 мг 3 рази на добу).

На другий день 600 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 2 рази на добу або по дві капсули 100 мг 3 рази на добу).

На третій день 900 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 3 рази на добу або по три капсули 100 мг 3 рази на добу).

На четвертий день збільшити дозу до 1200 мг, приймати в три прийоми, тобто по одній капсулі 400 мг 3 рази на добу.

або

Б) У перший день можна почати з прийому по одній капсулі 300 мг 3 рази, що відповідає 900 мг габапентину на добу. Потім добова доза може бути збільшена до 1200 мг.

Залежно від отриманого ефекту дозу можна і далі збільшувати щодня на 300-400мг, при цьому добова доза, прийнята в три прийоми, не повинна перевищувати 2400 мг габапентину, оскільки в даний час немає достатньої кількості даних про ефективність і безпеку більш високих доз препарату.

Лікування дітей віком від 3 до 12 років.

Добова доза, що рекомендується, для дітей старше 5 років становить 25-35 мг/кг, для дітей 3 і 4 років 40 мг/кг/добу. Добова доза розподіляється на 3 прийоми. Рекомендовані дози, розраховані на 1 кг маси тіла, наведені в таблиці №1. Ефективна доза встановлюється протягом 3 днів так, що в перший день призначають 10 мг габапентину на 1 кг маси тіла, на другий день – 20 мг/кг/добу і на третій день – 30 мг/кг/добу (див. таблицю №2). Далі, у разі потреби, добова доза може бути збільшена максимум до 35-40 мг/кг, залежно від віку. У клінічних дослідженнях хворі добре переносили тривале лікування дозами 40-50 мг/кг/день.

Таблиця №1

Підтримуючі дози габапентину для дітей 3-12 років	
Маса тіла, в кг	Загальна добова доза в мг
17-25	600
26-36	900
37-50	1200
51-72	1800

Таблиця №2

Початкові дози габапентину для дітей 3 -12 років				
Маса тіла, в кг	Доза	Перший день	Другий день	Третій день
17-25	600 мг	200 мг x 1	200 мг x 2	200 мг x 3
≥26	900 мг	300 мг x 1	300 мг x 2	300 мг x 3

Лікування невропатичного болю у дорослих.

З огляду на отриманий ефект і переносимість препарату, лікар встановлює оптимальну лікувальну дозу шляхом поступового нарощування її. Залежно від індивідуальної реакції хворого максимальна доза може досягати 3600 мг на добу.

Рекомендовані режими призначення препарату.

А) У перший день 300 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг один раз на добу або по одній капсулі 100 мг 3 рази на добу).

На другий день 600 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 2 рази на добу або по дві капсули 100 мг 3 рази на добу).

На третій день 900 мг габапентину (по одній капсулі 300 мг 3 рази на добу або по три капсули 100 мг 3 рази на добу).

або

Б) При дуже інтенсивних болях у перший день можна приймати по одній капсулі 300 мг 3 рази, що відповідає 900 мг габапентину на добу. Потім протягом одного тижня добова доза може бути збільшена до 1800 мг.

У деяких випадках може знадобитися подальше збільшення дози. Добова доза не повинна

перевищувати 3600 мг і повинна бути неодмінно розділена на три прийоми. (В одному клінічному дослідженні дозу підвищували до 1800 мг протягом одного тижня, потім протягом наступного тижня до 2400 мг, а на третьому тижні - до 3600 мг).

Хворим з тяжким загальним станом, з малою масою тіла або які перенесли трансплантацію органів дозу можна підвищувати тільки 100-міліграмовими порціями.

Хворим похилого віку відповідно до вікового зниження кліренсу креатиніну, хворим з *нирковою недостатністю* (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв) і хворим, що знаходяться на *гемодіалізі*, доза повинна підбиратися в індивідуальному порядку за наведеною нижче схемою.

Дози габапентину, що рекомендуються, при зниженні функції нирок.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Добова доза габапентину, розрахована на три прийоми на добу (мг/добу)
≥ 80 мл/хв (норма)	900 - 2400
50-79	600 - 1800
30-49	300 - 900
15-29	150* - 600
< 15	150* - 300

* - кожен другу добу приймати по 100 мг препарату 3 рази на добу (ця необхідність зумовлена відсутністю капсул, що містять 150 мг габапентину).

Режим дозування при гемодіалізі. Хворим, що знаходяться на гемодіалізі і раніше не приймали габапентин, рекомендується призначити насичуючу дозу, що дорівнює 300-400 мг, потім через кожні 4 години сеансу гемодіалізу призначити по 200-300 мг препарату. У дні, коли діаліз не проводиться приймати габапентин не можна.

Капсули Тебантин приймають внутрішньо і запивають необхідною кількістю рідини. Капсули можна приймати як під час їди, так і в проміжках між прийомами їжі. При триразовому прийомі препарату на добу перерва між двома прийомами не повинна перевищувати 12 годин. Якщо хворий забуд прийняти чергову дозу препарату, лікар вирішує питання про необхідність її поповнення.

Якщо одночасно проводиться лікування антацидними препаратами, що містять алюміній та/або магній капсули Тебантин слід приймати не раніше, ніж через 2 години після прийому антацидів. У такому способі можна уникнути небажаної зміни біозасвоєння габапентину.

Тривалість лікування залежить від клінічної відповіді на терапію; звичайно потрібно тривале лікування. Відміна Тебантину або перехід на інший протиепілептичний препарат завжди здійснюється поступово принаймні, протягом одного тижня, у тому числі і тоді, коли ніщо не свідчить про частіше епілептичних нападів.

Побічна дія.

Найбільш часто зустрічаються побічні ефекти з боку центральної нервової системи: сонливість, запаморочення, втома і порушення координації рухів (атаксія), ністагм, порушення зору (диплопія, амбліопія), головний біль, тремор, сухість у роті, дизартрія, амнезія, порушення мислення, депресія, занепокоєння, емоційна лабільність.

Побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, анорексія.

Інші побічні явища: збільшення маси тіла, астенія, парестезія, безсоння.

У клінічних дослідженнях (епілепсія, постгерпетична невралгія) крім перелічених побічних ефектів спостерігали такі явища: біль в животі, спині, жар;

з боку серцево-судинної системи: вазодилатацію;

з боку травної системи: запор, пронос, диспепсію, посилення апетиту, сухість у горлі, порушення з боку зубів, флатуленцію*;

з боку картини крові: лейкопенію;

з боку обміну речовин: периферичні набряки;

з боку опорно-рухового апарату: переломи кісток, міалгії;

з боку нервової системи: затьмарення свідомості, дратівливість, посмикування м'язів, зниженн чутливості*, запаморочення*;

з боку системи органів дихання: кашель, фарингіт, задишка*, риніт;

з боку шкірних покривів: ушкодження епітелію, вугри, свербіж, висипка;

з боку системи сечостатевого органів: імпотенцію;

(* - спостерігалися в клінічних дослідженнях постгерпетичної невралгії).

Крім того, у клінічних дослідженнях у дітей молодше 12 років спостерігали ворожість і гіперкінези.

У ході лікування габапентином спостерігали виникнення геморагічного панкреатиту, окремі випадки алергічних реакцій (синдром Стивенса-Джонсона, мультиформну еритему).

Докладного дослідження на особах 65-літнього і більш старшого віку не проводили, однак проведені клінічні дослідження не виявили специфічних для цієї вікової групи побічних явищ.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого інгредієнту препарату, гострий панкреатит, в період годування груддю.

Передозування.

Ознаки передозування: запаморочення, двоїння в очах, сонливість, дизартрія і пронос слабкого ступеня тяжкості. Гостре отруєння, що загрожувало б життю, не виникло навіть після прийому 49 г препарату на добу. Заходи підтримуючої терапії виявилися ефективними в усіх випадках. Габапентин можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу. Показанням для гемодіалізу може бути клінічний стан хворого або істотно знижена ниркова функція.

Особливості застосування.

Препарат неефективний при генералізованих первинних нападах, наприклад при абсансах.

При одночасному застосуванні з іншими протиепілептичними препаратами спостерігалось підвищення показників печінкової функції.

У дослідженнях у 16% хворих спостерігали зміни рівня цукру крові в клінічно значущих межах (цукор крові $< 3,3$ або $\geq 7,8$ ммоль/л при нормі 3,5-5,5 ммоль/л). Тому необхідний частий контроль рівня цукру в крові у хворих на цукровий діабет; іноді виникає необхідність у зміні дози протидіабетичного препарату.

Хворим зі зниженою функцією нирок габапентин призначають у знижених дозах.

Є повідомлення про випадки виникнення геморагічного панкреатиту під час лікування габапентином. Тому з появою перших ознак гострого панкреатиту (неущухаючі болі з боку органів черевної порожнини, нудота, повторне блювання) слід припинити лікування габапентином. Хворого слід ретельно обстежити (клінічні і лабораторні тести) з метою ранньої діагностики гострого панкреатиту. У даний час немає достатнього досвіду щодо застосування габапентину при хронічному панкреатиті. У таких випадках питання про необхідність продовження терапії габапентином або про припинення вирішує лікар.

При непереносимості лактози слід врахувати, що капсула 100 мг містить 22,14 мг лактози, 300 мг - 66,43 мг, 400 мг - 88,56 мг.

Застосування препарату під час вагітності та годування груддю.

Через відсутність достатньої кількості клінічних спостережень із застосування габапентину під час вагітності призначення капсул Тебантин у цей період рекомендується тільки після ретельного зважування можливого ризику зі сприятливим ефектом терапії.

Габапентин проникає в грудне молоко. Лікування препаратом у період годування груддю протипоказано через можливі тяжкі побічні дії у немовлят.

Дія препарату на здатність керувати автомобілем та виконувати роботи, пов'язані з механізмами з підвищеним ризиком травматизму.

Слід уникати керувати автомобілем і виконувати роботи, пов'язані з підвищеним ризиком травматизму особливо на початку лікування, у періоди збільшення доз і переходу на інший протиепілептичний препарат.

Алкоголь може підсилити побічні ефекти габапентину з боку центральної нервової системи (наприклад викликати сонливість).

Лабораторні дослідження на білок у сечі. При семиквантитативному аналізі на загальний білок у сечі з допомогою лакмусового папірця може мати місце хибно позитивний результат. У таких випадках рекомендується підтвердити отриманий результат за допомогою іншого методу аналізу, наприклад з допомогою проби Біурета (Biuret-проба) або турбидиметричним методом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Протиепілептичні препарати. У ході фармакокінетичних досліджень не знайшли істотної зміни рівнів феноїтіну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти та фенобарбіталу в плазмі, що застосовувалися як базові препарати в комбінації з габапентином.

Пероральні протизаплідні препарати. Габапентин не впливає на дію пероральних протизаплідних препаратів, що містять норетиндрон- та/або етинілестрадіол, однак при застосуванні його в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами, відомими своєю здатністю знижувати дію пероральних контрацептивів, слід очікувати припинення протизаплідної дії.

Антацидні препарати. Лікарські препарати, що містять кислотонейтралізуючі алюміній або магній можуть на 24% знизити біодоступність габапентину. Капсули Тебантин слід приймати не раніше, ніж через 2 години з моменту прийому антацидів.

Циметидин. При одночасному застосуванні габапентину і циметидину ниркова елімінація габапентину трохи сповільнюється.

Умови та термін придатності. Зберігати при температурі 15 – 30 °С.

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 10 капсул у блістері; 5 або 10 блістерів у картонній упаковці.

Виробник. АТ Гедеон Ріхтер.

Адреса. Угорщина, Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21.