

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Габагамма 100 mg твърди капсули
Gabagamma 100 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg габапентин (*gabapentin*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 22,5 mg лактоза безводна

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Габагамма 100 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, с бяло непрозрачно капаче и тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин е показан за добавъчна терапия при лечението на парциални пристъпи с или без вторична генерализация, при възрастни и деца на 6 и повече години (вж т.5.1).

Габапентин е показан като монотерапия за лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 12 и повече години.

Лечение на периферна невропатна болка

Габапентин е показан за лечение на периферна невропатна болка, като болезнена диабетна невропатия и постхерпетична невралгия при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Титриращата схема за започване на лечението за всички показания, която се препоръчва за възрастни и юноши на 12 и повече години е описана в Таблица 1.

Указанията за дозиране при деца под 12 годишна възраст са описани в отделен раздел в настоящата точка.

Таблица 1		
СХЕМА НА ДОЗИРАНЕ – НАЧАЛНО ТИТРИРАНЕ		
Ден 1	Ден 2	Ден 3
300 mg веднъж дневно	300 mg два пъти дневно	300 mg три пъти дневно

Прекратяване приема на габапентин

В съответствие с настоящата клинична практика, ако приемът на габапентин трябва да се прекрати, се препоръчва това да стане постепенно, в рамките на минимум 1 седмица независимо от индикацията.

Епилепсия

Епилепсията обичайно изисква дългосрочно лечение. Дозата се определя от лекуващия лекар съгласно индивидуалната поносимост и ефикасност.

Възрастни и юноши

В клинични проучвания, терапевтично ефективния дозов интервал е бил 900 mg дневно до 3600 mg дневно. Терапията може да бъде започната с титриране на дозата, както е описано в Таблица 1 или с прилагане на 300 mg три пъти дневно в Ден 1. След това, в зависимост от индивидуалния отговор и поносимост на пациента, дозата може да бъде повишавана допълнително с покачвания от 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максималната доза от 3600 mg дневно. При отделни пациенти може да е подходящо по-бавно титриране на дозата на габапентин. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg дневно е общо две седмици, а за достигане на 3600 mg дневно - три седмици общо. Дози до 4800 mg дневно са се понасяли добре по време на дългосрочни отворени клинични проучвания. Общата дневна доза трябва да бъде разделена на три равни дози, максималният интервал между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да се предотврати появата на пристъпи.

Деца на 6 и повече години

Началната доза трябва да варира от 10 до 15 mg/kg/ден и ефективната доза се достига чрез възходяща титрация за период от приблизително три дни. Ефективната доза на габапентин при деца на 6 и повече години е 25 - 35 mg/kg/ден. Дози до 50 mg/kg/ден са понасяни добре в дългосрочно клинично проучване. Общата дневна доза трябва да бъде разделена на три равни дози, а максималният времеви интервал между дозите не трябва да надвишава 12 часа.

Не е необходимо мониториране на плазмените концентрации на габапентин, за да се оптимизира терапията с габапентин. Освен това габапентин може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти, без това да променя плазмените концентрации на габапентин или серумните концентрации на другите антиепилептични лекарствени продукти.

Периферна невропатна болка

Възрастни

Лечението може да започне с титриране на дозата, както е описано в Таблица 1. Алтернативно, началната доза е 900 mg/дневно, разделена в три равни дози. След това, въз основа на индивидуалния отговор и поносимост на пациента, дозата може да бъде повишавана с 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максимална доза от 3600 mg/дневно. При отделни пациенти може да е по-подходящо по-бавно титриране на дозата на

габапентин. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е две седмици, а за достигане на 3600 mg/дневно е три седмици общо.

При лечението на периферна невропатна болка, като болезнена диабетна невропатия и пост-херпетична невралгия, ефикасността и безопасността не са изпитвани в клинични изпитвания за терапевтични периоди по-дълги от 5 месеца. Ако пациентът се нуждае от лечение на периферна невропатна болка за период по-продължителен от 5 месеца, лекуващият лекар трябва да оцени клиничния статус на пациента и да определи необходимостта от допълнителна терапия.

Указание за всички показания

При пациенти с увредено общо здравословно състояние, например ниско телесно тегло, след органна трансплантация и т.н., дозата трябва да се титрира по-бавно, или чрез използването на по-малки дозови единици или на по-дълги интервали между дозовите увеличения.

Употреба при пациенти в старческа възраст (над 65 годишна възраст)

Пациентите в старческата възраст може да имат необходимост от дозови корекции, поради влошаване на бъбречната функция с възрастта (вж Таблица 2).

Сънливост, периферен едем и астения могат да са често срещани при пациенти в старческа възраст.

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както е описано в Таблица 2 и / или при пациенти на хемодиализа. Габапентин 100 mg капсули може да се използва за спазване на препоръките относно дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Таблица 2

ДОЗИРАНЕ НА ГАБАПЕНТИН ПРИ ВЪЗРАСТНИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ

Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза ^a (mg/ден)
≥ 80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^b - 600
< 15 ^b	150 ^b - 300

^a Общата дневна доза трябва да се прилага в три отделни приема. Намалените дози са за пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 79 ml/min).

^b Да се прилагат 300 mg през ден.

^b При пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да се намали пропорционално на креатининовия клирънс (напр. пациенти с креатининов клирънс 7.5 ml/min трябва да получават половината от дневната доза на пациенти с креатининов клирънс 15 ml/min).

Употреба при пациенти на хемодиализа

При анурични пациенти на хемодиализа, които никога не са приемали габапентин, се препоръчва натоварваща доза от 300 до 400 mg, след което 200 до 300 mg габапентин след всеки 4 часа хемодиализа. В дните без диализа, не трябва да се приема габапентин.

При пациенти с нарушена бъбречна функция на хемодиализа, поддържащата доза габапентин трябва да се основава на препоръките за дозиране, описани в Таблица 2. В допълнение към поддържащата доза, след всеки 4 часа хемодиализа е препоръчително да се приложат допълнителни дози от 200 до 300 mg.

Начин на приложение

За перорална употреба.

Габапентин може да се прилага с или без храна и капсулите трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анафилаксия

Габапентин може да причини анафилаксия. Признаците и симптомите в докладваните случаи са включвали затруднено дишане, подуване на устните, гърлото и езика, и хипотония, изискващи спешно лечение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на габапентин и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако при тях се появят признаци или симптоми на анафилаксия.

Суицидна идеация и поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) по различни показания, са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при габапентин.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Остър панкреатит

Ако в хода на лечението с габапентин пациент развие остър панкреатит, трябва да се обмисли прекратяване на приема на габапентин (вж т. 4.8).

Пристъпи

Въпреки, че няма доказателства за рибанд пристъпи с габапентин, внезапното прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус (вж т. 4.2).

Както и при други антиепилептични лекарствени продукти, при някои пациенти може да настъпи повишаване честотата на пристъпите или да се проявят нов тип пристъпи при употреба на габапентин.

Както и при другите антиепилептици, опитите за спиране на лечението с останалите антиепилептични средства с цел достигне на монотерапия с габапентин при пациенти, рефрактерни на терапия само с едно епилептично лекарствено средство, имат ниско ниво на успех.

Габапентин не се счита за ефективен срещу първични генерализирани пристъпи, като абсанси и може да утежни тези пристъпи при някои пациенти. По тази причина габапентин трябва да се употребява внимателно при пациенти със смесени пристъпи, включително абсанси.

Замаяност, сънливост, загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане

Лечението с габапентин е свързано със замаяност и сънливост, които биха могли да увеличат появата на инцидентно нараняване (падане) при възрастната популация. Има също пост-маркетингови съобщения за загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане. Затова, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание, докато не свикнат с потенциалните ефекти на лекарствения продукт.

Едновременна употреба с опиоиди

При пациенти, при които се изисква съпътстващо лечение с опиоиди, трябва да бъдат внимателно проследени за симптоми на потискане на централната нервна система (ЦНС), като сънливост, седация и потискане на дишането. При пациенти, които използват габапентин и морфин едновременно, може да се наблюдават увеличения на концентрациите на габапентин. Дозата на габапентин или опиоидите трябва да бъдат подходящо намалени (вж. т. 4.5).

Респираторна депресия

Габапентин е свързан с тежка респираторна депресия. Пациенти с нарушена респираторна функция, респираторно или неврологично заболяване, бъбречно увреждане, едновременна употреба на депресанти на ЦНС и пациенти в напреднала възраст може да са изложени на по-голям риск от изпитване на тази тежка нежелана реакция. Възможно е да се наложи адаптиране на дозата при тези пациенти.

Употреба при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Не са провеждани систематични проучвания с габапентин при пациенти на възраст на и над 65 години. В едно двойно-сляпо клинично проучване при пациенти с невропатна болка са се наблюдавали сънливост, периферен едем и астения, в малко по-висок процент при пациентите на 65-годишна възраст и повече, отколкото при по-млади пациенти. С изключение на тези данни, клиничните проучвания в тази възрастова група не показват профил на нежелани реакции, по-различен от наблюдавания при по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефектите от дългосрочната терапия с габапентин (за период по-дълъг от 36 седмици) върху познанията, интелекта и развитието при децата и подрастващите не са проучени достатъчно. Следователно, ползите от продължителната терапия трябва да се преценят спрямо потенциалните рискове от такава терапия.

Злоупотреба и зависимост

В базата на пост-маркетингови данни са докладвани случаи на злоупотреба и зависимост. Внимателно оценявайте пациентите за анамнеза за злоупотреба с лекарства и ги наблюдавайте за евентуални признаци за злоупотреба с габапентин, например поведение на пристрастяване, повишаване на дозата, развитие на толерантност.

Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS))

При пациентите, приемащи антиепилептични лекарства, включително габапентин, се съобщава за тежки, животозастрашаващи, системни реакции на свръхчувствителност, известни като лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) (вж. т. 4.8)

Важно е да се отбележи, че ранните симптоми на свръхчувствителност, като треска или лимфаденопатия, могат да се наблюдават и без наличие на видим обрив. При проява на такива признаци или симптоми, състоянието на пациента трябва да се оцени незабавно. Приемът на габапентин трябва да бъде прекратен, ако не може да се установи друга етиология на тези признаци и симптоми.

Лабораторни изследвания

Фалшиво положителни резултати могат да бъдат получени при полуколичествено определяне на общ белтък в урината чрез лентови „dipstick” тестове. Ето защо се препоръчва такъв позитивен резултат от „dipstick” тестовете да се провери чрез методи, основани на различни аналитични принципи, като Биуретов метод, турбидиметрия или методи за свързване с багрило, или тези алтернативни методи да се използват от самото начало.

Габагамма твърди капсули съдържа лактоза. Това лекарство не трябва да се прилага на пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, дефицит на Lарр-лактаза или глюкозно-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има спонтанни и литературни съобщения за потискане на дишането и/или седация, свързани с габапентин и употреба на опиоиди. При някои от тези съобщения, авторите отдават специално значение на комбинирането на габапентин и опиоиди, особено при пациенти в старческа възраст.

В проучване, включващо 12 здрави доброволци (N=12), при приложението на 60 mg капсула морфин с контролирано освобождаване 2 часа преди приложението на 600 mg капсула габапентин, средната площ под кривата (AUC) на габапентин нараства с 44 % в сравнение с габапентин, приложен без морфин. Поради това, пациентите, при които се изисква съпътстващо лечение с опиоиди, трябва да бъдат внимателно проследени за симптоми на потискане на ЦНС, като сънливост, седация и потискане на дишането, а дозата на габапентин или опиоид трябва да се намали по подходящ начин.

Не са установени взаимодействия между габапентин и фенobarбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин..

Фармакокинетиката на габапентин след достигане на равновесни концентрации при здрави хора е подобна на тази при пациенти с епилепсия, получаващи тези антиепилептични продукти.

Едновременният прием на габапентин с перорални контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинил естрадиол, не повлиява фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на нито една от съставките.

Едновременният прием на габапентин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, намалява бионаличността на габапентин до 24 %. Препоръчва се габапентин да се приема минимум 2 часа след прием на антиацид.

Бъбречната екскреция на габапентин не се повлиява от пробенецид.

Леко намаление на бъбречната екскреция на габапентин се наблюдава при едновременното приемане с циметидин, което не е от клинична значимост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск свързан с епилепсия и антиепилептични лекарствени продукти

Рискът от родилни дефекти е повишен с фактор 2 – 3 в потомството на майки, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт. Най-често се докладва за цепната устна, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. Мултиплената антиепилептична лекарствена терапия може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, затова е важно винаги когато е възможно, да се прилага монотерапия.

Жените, които има вероятност да забременят или са с детероден потенциал, трябва да бъдат консултирани от специалист и когато жената планира бременност, необходимостта от антиепилептична терапия трябва да се преразгледа.

Не трябва да се предприема внезапно спиране на антиепилептичната терапия, тъй като това може да доведе до внезапни припадъци, които биха имали сериозни последици за майката и детето. Рядко се наблюдава забавяне в развитието на деца, чиито майки страдат от епилепсия. Не е възможно да се определи дали забавеното развитие се дължи на генетични или социални фактори, на майчината епилепсия или на антиепилептичната терапия.

Риск свързан с габапентин

Няма достатъчно данни при използване на габапентин от бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж т. 5.3). Потенциалния риск при хора не е известен. Габапентин не трябва да се използва при бременност, освен ако потенциалната полза за майката ясно превишава потенциалния риск за плода.

Не може да се направи категорично заключение дали габапентин е свързан с повишен риск от вродени малформации, когато се прилага при бременност, поради самата епилепсия и наличието на съпътстващи антиепилептични лекарствени средства, приемани по време на всяка съобщена бременност.

Кърмене

Габапентин се екскретира в майчиното мляко. Поради това, че ефектът върху кърмачето е неизвестен, приложението на габапентин при кърмачки трябва да става с повишено внимание. Габапентин трябва да се използва при кърмачки, само ако ползите категорично надвишават рисковете.

Фертилитет

Няма ефект върху фертилитета при проучванията върху животни (вж т.5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Габапентин може да има слаб до умерено изразен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Габапентин влияе върху централната нервна система и може да предизвика сънливост, замаяност и други подобни симптоми. Дори и да са слабо или умерено изразени, тези нежелани лекарствени реакции могат да бъдат потенциално опасни за пациенти, които шофират или работят с машини. Това е от особено значение в началото на лечението и след покачване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания, проведени при епилепсия (допълваща и монотерапия) и невропатна болка, са описани в общ списък по-долу по вид и честота: (много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$); много редки ($<1/10,000$). Когато е наблюдавана нежелана лекарствена реакция с различна честота в различните клинични изпитвания, тя е записвана с най-високата съобщена честота.

Допълнителни нежелани реакции, докладвани по време на пост-маркетинговия опит, са включени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), представени с курсив в продълния списък.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Телесна система	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	

Много чести	вирусна инфекция
Чести	пневмония, дихателна инфекция, инфекция на пикочните пътища, отитис медиа
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	левкопения
С неизвестна честота	<i>тромбоцитопения</i>
Нарушения на имунната система	
Нечести	алергични реакции (напр. уртикария)
С неизвестна честота	<i>синдром на свръхчувствителност, системна реакция с промениви симптоми, които могат да включват треска, обрив, хепатит, лимфаденопатия, еозинофилия, както понякога други признаци и симптоми; анафилаксия</i>
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	анорексия, повишен апетит
Нечести	хипергликемия (често проявена при пациенти с диабет)
Редки	хипогликемия (често проявена при пациенти с диабет)
С неизвестна честота	<i>хипонатриемия</i>
Психични нарушения	
Чести	враждебност, обърканост и емоционална лабилност, депресия, тревожност, невност, абноморно мислене
Нечести	възбуда
С неизвестна честота	<i>халюцинации</i>
Нарушения на нервната система	
Много чести	сънливост, замаяност, атаксия
Чести	гърчове, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезия, хипестезия, нарушена координация, нистагъм, засилени, понижени или липсващи рефлексии
Нечести	хипокинезия, умствено увреждане
Редки	загуба на съзнание
С неизвестна честота	<i>други двигателни нарушения (напр. хореоатетоза, дискинезия, дистония)</i>
Нарушения на очите	
Чести	зрителни смущения като амблиопия, диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	

Чести	световъртеж
С неизвестна честота	<i>тинитус</i>
Сърдечни нарушения	
Нечести	палпитации
Съдови нарушения	
Чести	хипертония, вазодилатация
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	диспнеа, бронхит, фарингит, кашлица, ринит
Редки	респираторна депресия
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	повръщане, гадене, проблеми със зъбите, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, запек, сухота в устата или гърлото, флатуленция
С неизвестна честота	<i>панкреатит</i>
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	<i>хепатит, жълтеница</i>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	лицев едем, пурпура често описвана като натъртване в резултат на физическа травма, обрив, пруритус, акне
С неизвестна честота	<i>синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеция, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (вж. т. 4.4)</i>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	артралгия, миалгия, болка в гърба, потрепвания
С неизвестна честота	<i>рабдомиолиза, миоклонус</i>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	<i>остра бъбречна недостатъчност, инконтиненция</i>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	импотентност
С неизвестна честота	<i>хипертрофия на гърдата, гинекомастия, сексуална дисфункция (включително промени в либидото, нарушения на еякулацията и аноргазмия)</i>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, треска
Чести	периферен едем, нарушена походка, астения, болка, общо неразположение, грипозен синдром

Нечести	генерализиран едем
С неизвестна честота	<i>реакции на отнемане (най-често тревожност, безсъние, гадене, болки, изпотяване), болка в гърдите. Съобщава се за случаи на внезапна, необяснима смърт, като причинно-следствена връзка с лечението с габапентин не беше установена.</i>
Изследвания	
Чести	намален WBC (брой бели кръвни клетки), покачване на телесното тегло
Нечести	повишени стойности на чернодробните функционални тестове СГОТ (АСАТ), СГПТ (АЛАТ) и билирубин
С неизвестна честота	<i>повишена креатин фосфокиназа в кръвта</i>
Травми и отравяния	
Чести	случайно нараняване, фрактура, абразия
Нечести	падане

По време на лечението с габапентин се съобщава за случаи на остър панкреатит. Връзката с габапентин е неясна (вж. т. 4.4).

При пациенти на хемодиализа, поради терминална бъбречна недостатъчност се съобщава за миопатия с повишени нива на креатинкиназата.

За инфекции на дихателните пътища, отитис медиа, гърчове и бронхит се съобщава само при клиничните проучвания при деца. При клиничните проучвания при деца допълнително се съобщава често и за агресивно поведение и хиперкинезии.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При предозиране с габапентин до 49 g, не е наблюдавана остра, животозастрашаваща токсичност. Симптомите на предозиране включват замаяност, двойно виждане, неясна реч, сънливост, загуба на съзнание, летаргия, и лека диария. Всички пациенти са се възстановили напълно след поддържаща терапия. Намалената абсорбция на габапентин при прием на по-високи дози може да ограничи абсорбцията на лекарството при предозиране, като по такъв начин се намалява токсичността при предозиране.

Предозирането с габапентин и особено в комбинация с други лекарства, потискащи ЦНС, може да доведе до кома.

Въпреки, че габапентинът може да бъде отстранен чрез хемодиализа, наличният опит показва, че това обикновено не е необходимо. Въпреки това обаче, при пациенти с тежко бъбречно увреждане хемодиализата може да бъде показана.

Пероралната летална доза на габапентин не е била установена при мишки и плъхове, които са получили дози по-високи от 8000 mg/kg. Признаци на остра токсичност при животни са включвали атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептици, други антиепилептици
АТС код: N 03 AX 12

Механизъм на действие

Габапентин лесно преминава в мозъка и предотвратява припадъци при редица животински модели на епилепсия. Габапентин не притежава афинитет към GABA_A или GABA_B рецепторите, нито променя метаболизма на GABA. Не се свързва с други невротрансмитерни рецептори в мозъка и не взаимодейства с натриевите канали. Габапентин се свързва с висок афинитет с $\alpha 2\delta$ (алфа-2-делта) субединицата на волтаж-зависимите калциеви канали и се предполага, че свързването с $\alpha 2\delta$ субединицата може да има връзка с антиконвулсивните ефекти на габапентин при животни. Скринирането на голям обем данни не предполага друга прицелна медикамента структура, различна от $\alpha 2\delta$.

Данните от редица предклинични модели показват, че фармакологичната активност на габапентин може да се медира посредством понижаване на освобождаването на възбудени невротрансмитери в части от централната нервна система чрез свързване с $\alpha 2\delta$. Тази активност може да подкрепя антиконвулсивното действие на габапентин. Значимостта на това действие на габапентин спрямо антиконвулсивните ефекти при хора предстои да се изясни.

Габапентин показва ефективност и при редица предклинични животински болкови модели. Предполага се, че специфичното свързване на габапентин $\alpha 2\delta$ субединицата води до няколко различни действия, които може да са отговорни за аналгетичното действие при животински модели. Аналгетичното действие на габапентин може да произхожда от гръбначния мозък, както и от по-висши мозъчни центрове, чрез взаимодействия с низходящите, инхибиращи болката пътища. Значението на тези предклинични свойства за клиничното действие при хора е неизвестно.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинично изпитване на допълващо лечение на парциални пристъпи при педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, показва числена, но статистически незначима разлика от 50 % в честотата на отговорилите в полза на групата с габапентин, в сравнение с плацебо. Допълнителни *post-hoc*-анализи на честотата на отговорилите не разкрива статистически значимо влияние на възрастта, както при продължителна, така и при дихотомна променлива (възрастови групи 3-5 и 6-12 години). Данните от този *post-hoc*-анализ са обобщени в таблицата по-долу:

Отговор ($\geq$ 50% Подобрили) според лечение и Възрастта МПТ*популация
--

Възрастова категория	Плацебо	Габапентин	P-Стойност
< 6 годишни	4/21 (19.0%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 до 12 годишни	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*The modified intent to treat population (Модифицираната предвидена за лечение популация) е дефинирана като всички пациенти рандомизирани спрямо проучваното лекарство, които също така имат оценени дневници на припадъците, достъпни за 28 дни, както по време на началната, така и по време на двойно-сляпата фаза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием, върховите плазмени концентрации на габапентин се наблюдават в рамките на 2 до 3 часа. Бионаличността на габапентин (част от абсорбираната доза) показва тенденция да намалява с покачване на дозата. Абсолютната бионаличност на капсула от 300 mg е приблизително 60%. Храна, включително диета с високо съдържание на мазнини, няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на габапентин.

Фармакокинетиката на габапентин не се повлиява от повтарящ се прием.

Въпреки че, плазмените концентрации на габапентин в клинични проучвания са били обикновено между 2 µg/ml и 20 µg/ml, такива концентрации не са показателни за безопасността или ефективността. Фармакокинетичните параметри са дадени в Таблица 3.

Таблица 3: Обобщение на средните стойности (%CV) на фармакокинетичните параметри на габапентин в стадий на равновесни концентрации след прием на всеки 8 часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Средно	%CV	Средно	%CV	Средно	%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} = Максимална плазмена концентрация в стационарно състояние

t_{max} = Време за достигане на C_{max}

T_{1/2} = Елиминационен полуживот

AUC(0-8) = Равновесна зона под кривата плазмена концентрация-време от 0 до 8 часа след приема

Ae% = процент от екскретираната в урината непроменена доза от 0 до 8 часа след приема

NA = Не е налично

Разпределение

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и има обем на разпределение 57,7 литра. При пациенти с епилепсия, концентрациите на габапентин в цереброспиналната течност са приблизително 20% от съответните равновесни плазмени концентрации. Габапентин се открива в кърмата на кърмачки.

Биотрансформация

Няма данни за метаболизъм на габапентин при хора. Габапентин не индуцира чернодробните оксидазни ензими със смесена функция, отговорни за лекарствения метаболизъм.

Елиминиране

Габапентин се елиминира непроменен само чрез бъбречна екскреция.

Елиминационният полуживот на габапентин не зависи от дозата и е около 5 до 7 часа.

При пациенти в старческа възраст и пациенти с нарушена бъбречна функция, плазменият клирънс на габапентин е намален. Константата на скоростта на елиминиране, плазменият клирънс и бъбречния клирънс са правопропорционални на креатининовия клирънс.

Габапентин може да бъде отстранен от плазмата с хемодиализа. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с компрометирана бъбречна функция или пациенти на хемодиализа (вж т.4.2.)

Фармакокинетиката на габапентин при деца е определена при 50 здрави индивиди на възраст между 1 месец и 12 години. Като цяло плазмените концентрации на габапентин при деца на възраст над 5 години са подобни на тези при възрастни, при дозиране mg/kg.

При фармакокинетично проучване на 24 здрави педиатрични индивиди на възраст между 1 месец и 48 месеца са установени приблизително 30% по-ниска експозиция (AUC), по-ниска C_{max} и по-висок клирънс за телесното тегло, в сравнение с наличните съобщени данни за деца по-големи от 5 години.

Линейност / Нелинейност

Бионаличността на габапентин (част от абсорбираната доза) намалява с увеличаване на дозата, което ѝ придава нелинеен характер на фармакокинетичните параметри, включващи параметър за бионаличност (F) напр. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Фармакокинетиката на елиминиране (фармакокинетичните параметри, които не включват F като CLr и $T_{1/2}$) се описват най-добре чрез линейна фармакокинетика. Равновесните плазмени концентрации на габапентин могат да се предвидят от данните след еднократна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Габапентин е бил прилаган в храната на мишки в дози от 200, 600 и 2000 mg/kg/ден и на плъхове в дози от 250, 1000 и 2000 mg/kg/ден в продължение на 2 години. Статистически значимо повишаване на честотата на ацинарноклетъчни тумори на панкреаса е било установено само при мъжките плъхове при най-високите дози. Максималните плазмени концентрации при плъхове при доза от 2000 mg/kg/ден са били 10 пъти по-високи, отколкото плазмените концентрации в човешкия организъм при доза 3600 mg/ден. Ацинарноклетъчните тумори на панкреаса при мъжки плъхове са били с ниска степен на малигненост, което не повлиява преживяемостта, не метастазират или инвазират околните тъкани и са подобни на тези при контролните животни. Връзката на тези панкреатични ацинарноклетъчни тумори при мъжки плъхове с канцерогенния риск за човека е неясна.

Мутагенеза

Габапентин няма генотоксичен потенциал. Габапентин не прояви мутагенна активност *in vitro* при стандартните опити с бактериални клетки или клетки от бозайници. Габапентин не предизвиква структурни хромозомни аберации в клетки на бозайници нито *in vitro*, нито *in vivo* и не предизвиква формиране на микронуклеуси в костния мозък на хамстери.

Нарушения на фертилитета

Не бяха забелязани нежелани ефекти върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове в дози до 2000 mg/kg (приблизително пет пъти максималната дневна доза за хора за mg/m²).

Тератогенеза

Габапентин не увеличава честотата на малформациите в сравнение с контролите в потомството на мишки, плъхове или зайци при дози съответно до 50, 30 и 25 пъти, по-високи от дневната доза при човека от 3600 mg (съответно 4, 5 или 8 пъти съответно дневната доза при човека за mg/m²).

Габапентин причинява забавяне на осификацията на черепа, прешлените, костите на предните и задните крайници при гризачи, което е показателно за фетална ретардация. Тези ефекти се появяват, когато на бременни мишки са давани перорални дози от 1000 или 3000 mg/kg/ден в периода на органогенезата и на плъхове - дози от 500, 1000 или 2000 mg/kg преди и по време на периода на чифтосване и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg за mg/m².

Не са забелязани ефекти при бременни мишки, на които е давана дозата от 500 mg/kg/ден (около 1/2 от дневната доза за хора за mg/m²).

Увеличаване на честотата на хидроуретер и/или хидронефроза е наблюдавана при плъхове, на които е давана доза от 2000 mg/kg/ден в проучване върху фертилитета и общата репродукция, 1500 mg/kg/ден в проучване за тератогенността и 500, 1000 и 2000 mg/kg/ден в перинатално и постнатално проучване. Значението на тези открития не е изяснено, но те са били свързани със забавено развитие. Тези дози са също приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg за mg/m².

В тератологично проучване при зайци увеличение на честотата на постимплационна загуба на плода се наблюдава при дози от 60, 300 и 1500 mg/kg/ден по време на органогенезата. Тези дози са около 1/4 до 8 пъти по-високи от дневната доза при хора от 3600 mg въз основа на mg/m².

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка капсула съдържа следните помощни вещества:

Лактоза, безводна
Царевично нишесте
Талк

Обвивка на капсулата:

Желатин
Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/Alu блистер: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

PVC/Alu блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Alu блистер с по 10 броя твърди капсули.
Опаковки с 20, 50 и 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/ и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & CO. KG
Calwer Straße 7
71034 Böblingen,
Германия
Тел.: +49(0)7031/6204-0
Факс: +49(0)7031/6204-31
E-mail: info@woerwagpharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060711

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 08 Декември 2006 г.
Дата на последно подновяване: 12 Януари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2017