

SPC Gabagamma 600 / 800 mg film-coat.tabl., Variation type 1B (DE/H/1261/001-002/LB/006)

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gabagamma[®] 600 mg film-coated tablets
Габагамма[®] 600 mg филмирани таблетки

Gabagamma[®] 800 mg film-coated tablets
Габагамма[®] 800 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Габагамма[®] 600 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg габапентин (*gabapentin*).

Габагамма[®] 800 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg габапентин (*gabapentin*).

Помощно вещество:

лецитин: 0,64 mg

лецитин: 0,84 mg

За пълният списък от помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Габагамма 600[®] mg филмирани таблетки са бели, капсулообразни филмирани таблетки с релефно лого (600) на едната страна.

Габагамма 800[®] mg филмирани таблетки са бели, капсулообразни филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 . Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин е показан като допълнително лечение на парциална епилепсия с или без вторични генерализирани пристъпи при възрастни пациенти и деца над 6 годишна възраст (виж раздел 5.1).

Габапентин е показан като монотерапия при лечение на парциална епилепсия с или без вторични генерализирани пристъпи при възрастни пациенти и юноши на и над 12-годишна възраст.



Лечение на периферна невропатна болка

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Габапентин може да се приема с или без храна, като таблетката трябва да се поглъща цяла, с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

Титрационната схема за инициране на терапията, която се препоръчва за всички показания при възрастни и юноши на и над 12-годишна възраст, е описана в таблица 1. Инструкциите за дозиране при деца под 12 години са дадени в отделно подзаглавие по-долу.

Таблица 1 ДОЗИРАНЕ – ТИТРАЦИОННА СХЕМА ЗА ИНИЦИИРАНЕ НА ТЕРАПИЯТА		
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 една седмица, независимо от индикациите.

Епилепсия

Епилепсията типично изисква дългосрочно лечение. Дозите се определят от лекуващия лекар според индивидуалната поносимост и ефикасност. Когато според клинициста е необходимо намаление на дозата, прекъсване на терапията или субституиране с алтернативна терапия, това следва да стане постепенно за период около една седмица.

Възрастни и юноши:

По данни от клинични проучвания, ефективният дозов интервал е 900 до 3600 mg/ден. Лечението може да започне с титриране на дозите, както е описано в Таблица 1 или чрез прилагане на 300 mg три пъти дневно през първия ден, като след това според индивидуалната поносимост и толеранс на пациентите, дозата може да се увеличи с 300 mg/ден на всеки 2-3 дни до достигане на максимална доза от 3600 mg/ден. При някои пациенти може да е необходимо по-бавно титриране на дозите на габапентина. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/ден е една седмица, за достигане на 2400 mg/ден е общо 2 седмици, и за достигане на 3600 mg/ден - общо 3 седмици. При открити клинични проучвания в дългосрочен период са били толерирани дози от порядъка на 4800 mg/ден. Тоталната дневна доза трябва да се раздели на три единични дози, като за да се предотвратят внезапни пристъпи, максималният интервал от време между дозите не трябва да превишава 12 часа.

Деца над 6 години:



Началната доза трябва да варира от 10 до 15 mg/kg/ден и ефективната доза се постига с покачващо титриране за период от около три дни. Ефективната доза габапентин при деца над 6-годишна възраст е 25 до 35 mg/kg/ден. Дози до 50 mg/kg/ден са били добре толерирани в дългосрочни клинични проучвания. Тоталната дневна доза трябва да се раздели на три единични дози, като максималният интервал между дозите не трябва да превишава 12 часа.

Не е необходимо мониториране на концентрациите на габапентин в кръвта, с цел оптимизиране на лечението. Габапентин може да се използва и в комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти без притеснение за промяна в плазмените концентрации на габапентин или серумните концентрации на другите антиепилептични лекарствени продукти.

Болезнена периферна диабетна невропатия

Възрастни

Лечението може да започне чрез титриране на дозите както е описано в таблица 1. В противен случай стартовата доза е 900 mg/ден разделена на три равни дози. Следователно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациентите и тяхната толерантност, дозата може да се увеличи с добавка от 300 mg/ден на всеки 2-3 дни до постигане на максимална дозировка от 3600 mg/ден. Бавното титриране на дозите на габапентин може да е подходящо за отделни пациенти. Минимално време за достигане на доза от 1800 mg/ден е една седмица, за достигане на 2400 mg/ден е общо 2 седмици, а за достигане на 3600 mg/ден е общо 3 седмици.

При лечението на периферна невропатна болка, като болезнената диабетна невропатия и постхерпетичната невралгия, ефикасността и безопасността не са наблюдавани в клинични проучвания за лечебни периоди надвишаващи 5 месеца. Ако за лечение на периферната невропатна болка при пациента се налага дозиране за период по-дълъг от 5 месеца, то лекуващия лекар трябва да провери клиничния статус на пациента и да определи нуждата от допълнително лечение.

Препоръки, отнасящи се до всички области на приложение на препарата

При пациенти с общо влошено здравнословно състояние; например ниско телесно тегло, след органна трансплантация и т.н., дозата трябва да се титрира по-бавно, или чрез използването на по-малки дози или на по-дълги интервали от време между дозовите увеличения.

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

Пациентите в старческа възраст може да имат необходимост от дозови корекции, поради влошаване на бъбречната функция с възрастта (виж таблица 2). Сомнолентност, периферен едем и астения може да са често срещани при тези пациенти.

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция и/или пациенти, подложени на хемодиализа, са препоръчителни дозови корекции, както е описано в таблица 2. Габапентин може да се използва при пациенти с нарушена бъбречна функция съгласно следните препоръки относно дозировката.



Таблица 2

ДОЗИРОВКА НА ГАБАПЕНТИН ПРИ ВЪЗРАСТНИ ВЗАВИСИМОСТ ОТ БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ

Креатининов клирънс (ml/мин)	Тотална 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 Тоталната дневна доза трябва да е разделена на три приема. Намалената доза е за пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 79 ml/min).

^b Да се прилага като 300 mg през ден.

^b За пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да бъде редуцирана пропорционално на креатининовия клирънс (напр. пациенти с креатининов клирънс от 7,5 ml/min трябва да получат половината от дневната доза, която получават пациентите с креатининов клирънс 15 ml/min).

Пациенти на хемодиализа

За анурични пациенти на хемодиализа, които не са получавали никога габапентин, първоначалната е 300–400 mg, а след всеки 4-часа хемодиализа е препоръчително да се дава поддържаща доза от 200-300 mg. В дните без диализа не се провежда лечение с габапентин.

За пациенти на хемодиализа, които са с нарушена бъбречна функция, поддържащата доза габапентин трябва да е според препоръките в таблица 2. Към поддържащата доза е препоръчителна допълнителна доза от 200-300 mg след всеки 4-часа хемодиализа.

4.3. Противопоказания

Габапентин не трябва да се използва в случай на:

- свръхчувствителност към габапентин, соя, фъстъци или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/мисли за самоубийство или свързани с тях клинични рискове

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 подходящо 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.

Ако пациент развие остър панкреатит, по време на лечение с габапентин, трябва да се предвиди прекратяване на лечението с габапентин (виж раздел 4.8).



Независимо, че няма доказателства за рибанд пристъпи с габапентин, рязкото спиране на антиконвулсанта при пациенти с епилепсия може да провокира статус епилептикус (виж раздел 4.2).

Както и при други антиепилептични продукти, с прилагане на габапентин при някои пациенти може да се увеличи честота на конвулсиите или да се проявят нов тип конвулсии.

Както и при други антиепилептични продукти, опитите за спирането на съпътстващ антиепилептичен препарат при пациенти лекувани с повече от един антиепилептик, с цел постигане на монотерапия с габапентин, имат слаб успех.

Габапентин не се счита за ефективен при първично генерализирани припадъци, като абсанси, и може да утежни тези припадъци у някои пациенти. Следователно, габапентин трябва да се използва внимателно при пациенти със смесени припадъци, включително абсанси.

Липсват системни проучвания с габапентин при пациенти на и над 65 години. В едно двойно-сляпо проучване при пациенти с невропатна болка са се появили сомнолентност, периферен едем и астения в по-висок процент при пациентите над 65 годишна възраст отколкото при по-млади пациенти. С изключение на тези прояви, клиничните изследвания в тази възрастова група не показват профил на нежелани реакции по-различен от този при по-млади пациенти.

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

Лабораторни изследвания

Лъжливо позитивни измервания може да се получат от полуколичествения тест за определяне на общ белтък в урината чрез тест лентичка. Затова е препоръчително да се провери позитивния резултат на тест лентичките чрез тест, базиран на различен аналитичен принцип като: методът на Бюрет, турбидиметричния метод или цветни реакции; или тези методи да се използват за анализ още от самото начало.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно проучване включващо здрави доброволци (N=12), в което 60 mg морфин капсули с контролирано освобождаване са приложени 2 часа преди прилагането на таблетка 600 mg габапентин. Площта под кривата на габапентин се увеличава средно с 44% в сравнение с габапентин, приложен без морфин. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на подтискане на ЦНС, като сомнолентност, и дозата габапентин или морфин трябва да бъде намалена по подходящ начин.

Не е наблюдавано взаимодействие между габапентин и фенобарбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин.

Стабилният статус на фармакокинетиката на габапентин при здрави лица и при пациенти с епилепсия, получаващи тези антиепилептични средства, е сходен.



Едновременното приложение на габапентин и перорални контрацептиви съдържащи норетиндрон и/или етинилестрадиол не повлиява стабилната фармакокинетика на нито един от двата компонента.

Едновременното приложение на габапентин и антиацидни средства съдържащи алуминий и магнезий, намалява бионаличността на габапентин с 24%.

Препоръчва се габапентин да се взема най-малко два часа след прием на антиацидни продукти.

Бъбречната екскреция на габапентин не се променя от прилагането на пробенецид.

Леко намаление на бъбречната екскреция на габапентин се наблюдава при едновременното приемане с циметидин, което вероятно няма клинично значение.

4.6. Бременност и кърмене

Рискове, свързани с епилепсията като заболяване и с антиепилептичните лекарствени продукти

Рискът от родови дефекти е увеличен с фактор 2-3 за поколението на майки, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт. Най-често описани са: заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Комбинираната антиепилептична терапия е свързана с по-висок риск за вродени малформации отколкото монотерапията, следователно при всяка възможност трябва да се прилага монотерапия. При жени, при които има вероятност за забременяване или при такива с детероден потенциал, е необходима консултация със специалист. Нуждата от антиепилептично лечение трябва да бъде разгледана в случай, че жената планира бременност.

Не трябва да се предприема рязко спиране на антиепилептичното лечение, тъй като това може да доведе до гърчове, които може да имат сериозни последици за майката и плода. Рядко е наблюдавано забавяне в развитието на деца от майки с епилепсия. Не е възможно да се отдиференцира дали забавеното развитие е причинено от генетични, социални фактори, от майчината епилепсия или от антиепилептичната терапия.

Рискове, свързани с приложението на габапентин

Липсват сигурни данни от приложението на габапентин при бременни.

Опитите с животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3. "Предклинични данни за безопасност"). Не е известно какъв е потенциалният риск при хора. Габапентин не трябва да се използва при бременност, освен ако потенциалната полза за майката значимо не надвишава потенциалния риск за плода.

Не може да се направи решителен извод дали габапентин, когато се приема по време на бременност, може да се асоциира с повишен риск от вродени малформации, поради самата епилепсия и съпровождаща я терапия с антиепилептични медикаменти по време на всяка докладвана бременност.

Габапентин се екскретира в човешкото мляко. Заради неизвестния му ефект върху новородените, е необходимо повишено внимание при прием на габапентин от кърмачката. Габапентин може да се използва по време на кърмене единствено само, ако ползата от терапията надвишава риска.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Габапентин може да има минимално или умерено повлияване на способността за шофиране и работа с машини. Препаратът действа върху централната нервна система и води до сънливост, замаяност и други подобни симптоми. Дори и нежеланите реакции да са леки или умерени, те могат да са потенциално опасни за пациенти, които шофират или работят с машини. Този факт трябва да се вземе под внимание, особено когато се започва терапията или се повишава дозата.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции наблюдавани по време на клинични проучвания свързани с епилепсия (комбинирана и монотерапия) и невропатна болка са изброени по-долу като списък от вид и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) и редки ($\geq 1/10,000$; $\leq 1/1,000$). Когато нежелана лекарствена реакция е забелязана с различна честота в клиничните проучвания, е отбелязана с най-високата описана честота.

Допълнителните нежелани лекарствени реакции съобщени от постмаркетинговия опит са включени като честота „редки“ (поради липса на достатъчно данни) в списъка по-долу.

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени подредени с намаляваща важност.

ОРГАНИЗЪМ	НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ
Инфекции и инфестации Много чести Чести	- вирусни инфекции - пневмония, дихателни инфекции, инфекции на пикочните пътища, инфекции, отит на средното ухо
Нарушения на кръвта и лимфната система Чести Редки	- левкопения - тромбоцитопения
Заболявания на имунната система Нечести	- алергични реакции (например уртикария)
Нарушения на метаболизма и храненето Чести	- анорексия, повишен апетит



Психични нарушения		
Чести		- враждебност, объркване и емоционална лабилност, депресивно настроение, тревожност, нервност, анормално мислене
Редки		- халюцинации
Нарушения на нервната система		
Много чести		- сънливост, виене на свят, атаксия
Чести		- гърчове, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, мускулни потрепвания, безсъние, главоболие, усещания като парестезии, наушена координация,нистагъм, усилени, отслабени или липсващи рефлексии
Нечести		- хипокинезия
Редки		- двигателни нарушения (напр. хореоатетоза, дискинезия, дистония).
Нарушения на очите		
Чести		- зрителни нарушения като амблиопия, диплопия.
Нарушения на ухото и лабиринта		
Чести		- световъртеж
Редки		- тинитус
Сърдечни нарушения		
Нечести		- палпитации
Съдови нарушения		
Чести		- хипертония, вазодилатация
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Чести		- диспнея, бронхит, фарингит, кашлица, ринит
Гастроинтестинални нарушения		
Чести		- повръщане, гадене, зъбни аномалии, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, констипация, сухота в устата или гърлото, флатуленция
Редки		- панкреатит
Хепато-билиарни нарушения		
Редки		- хепатит, жълтеница



Нарушения на кожата и подкожната

тъкан

Чести

- едем на лицето, пурпура най-често описана като синки в резултат на физическа травма, обрив, пруритус, акне

Редки

- синдрома на *Stevens-Johnson*, ангиоедем, аритема мултиформа, алопеция



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	- артралгия, миалгия, болки в кръста, потрепвания
Редки	- миоклонус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки	- остра бъбречна недостатъчност, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	- импотентност
Редки	- гинекомастия, хипертрофия на млечната жлеза
Общи нарушения	
Много чести	- преумора, треска
Чести	- периферни отоци или оток на цялото тяло, анормална походка, астения, болка, неразположение, грипен синдром
Нечести	- генерализиран едем
Редки	- реакции на отнемане (основно тревожност, безсъние, гадене, болки, изпотяване), гръдни болки. Необяснени случаи на внезапна сърдечна смърт са описани когато не е открита каузална връзка с лечението с габапентин.
Изследвания	
Чести	
Нечести	- намаляване на WBC (брой на белите кръвни клетки), надаване на тегло
	- повишаване на чернодробните ензими SGOT(AST), SGPT(ALT) и билирубина
Редки	- промени в нивата на кръвната захар при пациенти с диабет
Наранявания и отравяне	
Чести	- случайни наранявания, фрактури, охлузвания



По време на лечение с габапентин са описани случаи на остър панкреатит. Каузалната връзка с габапентин не е изяснена (виж раздел 4.4).

Съобщава се за повишени нива на креатинкиназа и наличие на миопатия при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на хемодиализа.

Инфекции на дихателните пътища, възпаление на средното ухо, гърчове и бронхит са описани само по време на клинични изпитания при деца. Допълнително, в клинични проучвания с деца, е описано често агресивно поведение и хиперкинезия.

В много редки случаи лецитинът може да предизвика алергични реакции.

4.9. Предозиране

Остра, застрашаваща живота токсичност не е наблюдавана при предозиране на габапентин до 49 g. Симптоми на предозиране включват замаяност, диплопия, неясен говор, сомнолентност, летаргия и лека диария. Всички пациенти се възстановиха напълно с подкрепящи грижи. Намалената абсорбция на габапентин при по-високи дози може да ограничи абсорбцията на медикамента по време на предозирането и следователно да сведе до минимум токсичността от предозирането.

Предозирането с габапентин, особено в комбинация с други лекарствени продукти, потискащи ЦНС, могат да доведат до кома.

Габапентин може да се елиминира чрез хемодиализа. Досегашният опит показва, че това обикновено не се налага. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане хемодиализата може да бъде показана.

Орална летална доза габапентин не е определена при мишки и плъхове получили дози до 8000 mg/kg. Признаци на остра токсичност при животни включват атаксия, затруднено дишане, птоза, хипоактивност или превъзбуда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Механизмът на действие на габапентин е неясен.

Габапентин е структурно свързан с невротрансмитера GABA (*gamma amino butyric acid*, гамааминомаслена киселина), но неговият механизъм на действие е различен от този на другите активни субстанции, които взаимодействат с GABA-синапсите. Такива субстанции са валпроати, барбитурати, бензодиазепини, инхибитори на GABA-трансаминазата, инхибитори на обратното захващане на GABA, GABA-агонисти и GABA-прекурсори. *In vitro* проучванията с радиоактивно маркиран габапентин характеризираха непознато до сега място за свързване на пептиди в мозъчната тъкан на плъхове включително неокортекса и хипокампа, което може да има отношение към антиконвулсната и аналгетичната активност на габапентин и структурните му деривати. Мястото на свързване на габапентин е идентифицирано като алфа2-делта-субединицата на волтажните врати на калциевите канали.



В клинично допустими концентрации габапентин не се свързва с мозъчните рецептори за обичайните активни субстанции и невротрансмитери. Това са рецептори за GABA_A, GABA_B, бензодиазепини, глутамат, глицин или N-метил-d-аспартат.

Габапентин не взаимодейства *in vitro* с натриевите канали и по това се различава от фенитоин и карбамазепин. Габапентин отчасти редуцира отговора към агониста на глутамат *N-methyl-D-aspartate (NMDA)* в някои тестови системи *in vitro*, но само при концентрации над 100 µM, които не се достигат *in vivo*. Габапентин редуцира в малка степен освобождаването на моноаминни невротрансмитери *in vitro*. При прилагането на габапентин върху пълхове се повишава метаболизмът на GABA в различни части на мозъка. Това става по начин, подобен на действието на натриевия валпроат, но разликата е, че се засягат други части на мозъка. Значението на тези различни действия на габапентин за антиконвулсия ефект предстои да бъде изяснен. При животни, габапентин лесно навлиза в мозъка и предотвратява гърчовете от максимален електрошок, химични конвулсанти (включително инхибитори на синтеза на GABA) и в генетични модели на гърчове.

Клинично проучване за лечението на парциални гърчове при педиатрични субекти, вариращи по възраст от 3 до 12 години, показва числена, но не и статистическа значима разлика в 50% ниво на реагирани в полза на групата с габапентин в сравнение с плацебо. Допълнителния "post-hoc" анализ на нивото на реагиралите по възраст не показва статистически значим ефект спрямо възрастта, нито като постоянни нито като дихотомни променливи (възрастови групи 3-5 и 6-12 години). Данните от този допълнителен анализ са обобщени в таблицата по-долу:

Отговор (≥50% подобрене) чрез Лечение и Възраст MITT* Популация			
Възрастова категория	Плацебо	Габапентин	P-стойност
< 6 годишна възраст	4/21 (19%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 до 12 годишна възраст	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*"The modified intent to treat population" е определен, като са рандомизирани всички пациенти, които също са имали оценен дневник за гърчовете за период от 28 дни, по време на изходните и двойно – слепи фази.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорален прием, пиковата плазмена концентрация на габапентин се наблюдава между 2 до 3 часа. Бионаличността на габапентин (фракция от абсорбираната доза) намалява с нарастващите дози. Абсолютната бионаличност на капсула 300 mg е около 60%. Храната, включително такава с високо съдържание на мазнини, не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на габапентин.

Фармакокинетиката на габапентин не се променя при многократното му приемане. Въпреки че плазмените концентрации на габапентин обикновено се движат между 2 µg/ml и 20 µg/ml (в различни клинични проучвания), такива концентрации не са белег за ефикасност или безопасност.

Фармакокинетичните параметри са показани в таблица 3.

Таблица 3

Фармакокинетични параметри на габапентин на осмия час от прилагането му



Фармакокинетични параметри	300mg (N=7)		400mg (N=14)		800mg (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 ^o (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = максимална плазмена концентрация

t_{max} = максимално време за достигане на C_{max}

T_{1/2} = време за полуелиминация

AUC (0-8) = плазмени нива на 8 час след прилагане на дозата

Ae^o(%) = количество на непроменената екскретирана доза (в %) в урината от 0 до 8 час.

NA= неизвестна

Разпределение

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и има обем на разпределение 57,7 литра. При пациенти с епилепсия концентрацията на габапентин в ликвора е приблизително 20% от съответната най-ниска плазмена концентрация при стабилно състояние. Габапентин се открива в млякото на кърмачките.

Метаболизъм

Няма доказателство, че габапентин се метаболизира в човешкия организъм. Габапентин не индуцира чернодробните оксидазни ензимни функции, отговорни за лекарствения метаболизъм.

Елиминиране

Елиминирането на габапентин става в непроменен вид единствено през бъбреците. Елиминационният полуживот на габапентин е дозозависим и варира от 5 до 7 часа.

При възрастни пациенти, както и при намалена бъбречна функция, плазмения клирънс на габапентин е намален. Константата за нивото на елиминиране на габапентин, плазмения и бъбречния клирънс са правопрпорционална на креатининовия клирънс.

Габапентин се елиминира от плазмата чрез хемодиализа. Препоръчителна е корекция в дозата на пациенти с компрометирана бъбречна функция или на хемодиализа (виж 4.2. "Дозировка и начин на употреба").

Фармакокинетиката на Габапентин е определена при 50 здрави деца на възраст между 1 месец и 12 години. Плазмената концентрация на габапентин при деца > 5 години е сходна с тази на възрастните при дозиране на базата на mg/kg тегло.

Линейност/нелинейност

Бионаличността на габапентин (фракция от абсорбираната доза) намалява с увеличаването на дозата, което дава тежест на нелинеарността към фармакокинетичните параметри, включени в параметъра на бионаличността (F) напр. Ae^o, CL/F, Vd/F. Елиминационните фармакокинетични (фармакокинетични параметри, които не включват F, като CL_r и T_{1/2}), се описват най-добре с линейна фармакокинетика. Стабилните концентрации на габапентин в плазмата са предсказуеми от данните за еднократна доза.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Габапентин е прилаган в диетата на мишки в дози от 200, 600, и 2000 mg/kg/дневно и при плъхове с 250, 1000, и 2000 mg/kg/дневно) в 2-годишни проучвания. При мъжки плъхове, в групите, получавали най-високи дози, е наблюдавано статистически значимо повишение на ацинозните тумори на панкреаса. При плъхове, получавали 2000 mg/kg дневно, максималните плазмени концентрации на активното вещество са били 10 пъти по-високи от плазмените концентрации на хора, получавали дневни дози от 3600 mg/дневно. Ацинозните тумори на панкреаса при мъжки плъхове имат слаб карциногенен потенциал, не влияят върху преживяемостта, не метастазират и не инвазират околните тъкани и са подобни на тези при контролните групи. Следователно, връзката между тези ацинозни тумори на панкреаса при мъжки плъхове и карциногенния риск при хора е несигурна.

Мутагенност

Габапентин не притежава генотоксичен потенциал. В проучвания *in vitro* със стандартни тестове, използващи бактериални култури у бозайници. Габапентин не предизвиква структурни хромозомни аберации в клетки на бозайници *in vitro* или *in vivo*, както и микронуклеарни образувания в костния мозък на хамстери.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с фертилността и репродукцията на плъхове, при дози до 2000 mg/kg (приблизително петкратно по-високи от максималната дневна доза при хора за mg/m² от базовата телесна повърхност).

Тератогенеза

Габапентин не увеличи риска от малформации, в сравнение с контролата, в поколенията на мишки, плъхове или зайци при дози респективно до 50, 30 и 25 пъти по-високи от дневната човешка доза от 3600 mg, (респективно, четири, пет или осем пъти повече от човешката дневна доза на база mg/m²).

Габапентин индуцираното забавяне в осификацията на черепа, прешлените, и крайниците у гризачи, маркер за изоставяне в развитието на фетуса. Тези ефекти се получиха когато бременни мишки получиха орални дози от 1000 или 3000 mg/kg/ден през периода на органогенезата и при плъхове дадени 500, 1000, или 2000 mg/kg преди и по време на съвокупляване и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg на базата на mg/m².

Не са наблюдавани ефекти при бременни мишки, които са третирани с 500 mg/kg/дневно (приблизително 1/2 от дневната човешка доза на базата на mg/m²).

Увеличена заболеваемост от хидроуретер и/или хидронефроза са наблюдавани при плъхове, които са третирани с 2000 mg/kg/дневно в проучване за плодовитост и общо репродукционно проучване, 1500 mg/kg/дневно в тератологично проучване, и 500, 1000, и 2000 mg/kg/дневно в пери- и постнатално проучване. Сигнификантността на тези открития не е известна, но са асоциирани със забавено развитие. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg на базата на mg/m².

В тератологично проучване при зайци, повишена заболеваемост на постимплантационна загуба на фетуса, се е появила при дози от 60, 300, и 1500 mg/kg/дневно през периода на



SPC Gabagamma 600 / 800 mg film-coat.tabl., Variation type 1B (DE/H/1261/001-002/1B/006)

органогенезата. Тези дози са приблизително 1/4 до 8 пъти по-високи от дневната човешка доза от 3600 mg, изчислени на база mg/m².

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Макрогол 4000
Прежелатинизирано царевично нишесте
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:

Поли(винилов) алкохол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Обезмаслени фосфолипиди от соя (лецитин)
Ксантанова гума

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания

6.5. Данни за опаковката

Картонени опаковки с PVC/алуминиеви блистери съдържащи:
20 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

Възможно е не всички големини опаковки да се предлагат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки

Няма специални изисквания.



SPC Gabagamma 600 / 800 mg film-coat.tabl., Variation type 1B (DE/H/1261/001-002/1B/006)

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090057 / 20090059

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

23.02.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2011

