

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА  
ИЗДАНИЕ: 20060361/62/63  
39171-3 07-по-2017

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Габаневрал 100 mg твърди капсули  
Gabaneural 100 mg capsules, hard

Габаневрал 300 mg твърди капсули  
Gabaneural 300 mg capsules, hard

Габаневрал 400 mg твърди капсули  
Gabaneural 400 mg capsules, hard

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество в 1 капсула:  
Всяка капсула от 100 mg съдържа 100 mg габапентин (gabapentin).  
Всяка капсула от 300 mg съдържа 300 mg габапентин (gabapentin).  
Всяка капсула от 400 mg съдържа 400 mg габапентин (gabapentin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Габаневрал 100 mg - Бели, твърди желатинови капсули съдържащи бял прах.  
Габаневрал 300 mg - Жълти, твърди желатинови капсули съдържащи бял прах.  
Габаневрал 400 mg - Оранжеви, твърди желатинови капсули съдържащи бял прах.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Епилепсия

Габаневрал е показан като допълваща терапия при лечението на парциални гърчове с или без вторична генерализация при възрастни и деца на и над 6 годишна възраст (виж т. 5.1).

Габаневрал е показан като монотерапия при лечението на парциални гърчове с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст.

Лечение на периферна невропатна болка

Габаневрал е показан за лечение на периферна невропатна болка, като болезнена диабетна невропатия и след херпесна невралгия при възрастни.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Габаневрал може да бъде приеман с или без храна, като капсулата трябва да бъде погълната цяла с достатъчно течност (например чаша вода).

### Дозировка:

За всички показания схемата на титриране при започване на лечението е описана в Таблица 1, която се препоръчва за възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст.

Инструкциите за дозиране при деца под 12 години са представени в отделно подзаглавие по-нататък в този раздел.

Таблица 1

Дозова схема - начално титриране		
Ден 1	Ден 2	Ден 3
300 mg веднъж дневно	300 mg два пъти дневно	300 mg три пъти дневно

### Епилепсия

Епилепсията обикновено изисква дългосрочно лечение. Дозата се определя от лекуващия лекар според индивидуалната поносимост и ефикасност. Когато, според мнението на клинициста има нужда от намаляване на дозата, прекъсване на лечението или замяна с друго лекарство, това трябва да става постепенно в рамките минимум на една седмица.

#### Възрастни и юноши:

В клинични проучвания ефективният дозов диапазон е от 900 до 3600 mg/дневно. Лечението може да започне чрез титриране на дозата, както е описано в Таблица 1 или чрез приложение на 300 mg три пъти дневно в Ден 1. След това, базирайки се на индивидуалния отговор на пациента и неговата поносимост, дозата може да бъде повишена с 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максимална доза от 3600 mg/дневно. При отделни пациенти може да е подходящо по-бавно титриране на дозировката на габапентин. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е 2 седмици и за достигане на 3600 mg/дневно е общо 3 седмици.

Дозировки до 4800 mg/дневно са били добре поносими в дългосрочни отворени клинични проучвания. Общата дневна доза трябва да бъде разделена в три отделни дози, максималният интервал между дозите не трябва да превишава 12 часа, за да се предотврати повторната поява на гърчове.

#### Педиатрична популация

##### Деца на и над 6 годишна възраст:

Стартовата доза варира от 10 до 15 mg/kg/дневно, а ефективната доза се достига чрез повишаващо титриране за период от приблизително три дни. Ефективната доза на габапентин при деца на и над 6 годишна възраст е от 25 до 35 mg/kg/дневно. Дози до 50 mg/kg/дневно са добре понесени в дългосрочно клинично проучване. Общата дневна доза трябва да бъде разделена в три отделни дози, максималният интервал между дозите не трябва да превишава 12 часа.

Не е необходимо да се мониторираат плазмените концентрации на габапентин за да се оптимизира лечението с него. Освен това, габапентин може да бъде използван в комбинация с други



антиепилептични лекарства без опасения за промяна на плазмените концентрации на габапентин или на серумните концентрации на другите антиепилептични лекарства.

### Периферна невропатна болка

#### *Възрастни*

Лечението може да бъде започнато чрез титриране на дозата, както е описано в Таблица 1. Като алтернатива, стартовата доза може да е 900 mg/дневно, разделена в три еднакви дози. След това, базирайки се на индивидуалните отговор и поносимост на пациента, дозата може да бъде повишена още с по 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максимална доза от 3600 mg/дневно. По-бавно титриране на дозата на габапентин може да бъде подходяща при отделни пациенти. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е общо 2 седмици, и за достигане на 3600 mg/дневно е общо 3 седмици.

При лечението на периферна невропатна болка, като болезнена диабетна невропатия и след-херпесна невралгия, ефикасността и безопасността не са изследвани в клинични проучвания, за период на лечение по-дълъг от 5 месеца. Ако пациентът се нуждае от прием на лекарството по-дълго от 5 месеца за лечение на периферна невропатна болка, лекуващият лекар трябва да оцени клиничното състояние на пациента и да определи нуждата от допълнително лечение.

### Инструкции за всички области на приложение

При пациенти в тежко общо състояние, например ниско телесно тегло, след органна трансплантация и други, дозата трябва да бъде титрирана по-бавно, с използване на по-ниски дози или по-дълги интервали между повишаването на дозите.

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

Пациентите в старческа възраст може да се нуждаят от корекция на дозата поради нарушената с възрастта бъбречна функция (виж Таблица 2). При възрастните пациенти може да са по-чести сомнолентност, периферен оток и астения.

#### Употреба при пациенти с бъбречни нарушения

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както е описано в Таблица 2 и/или тези на хемодиализа. Капсули габапентин от 100 mg могат да бъдат ползвани за да се следват препоръките за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Таблица 2

Дозировка на габапентин при възрастни въз основа на бъбречната функция	
Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза <sup>a</sup> (mg/дневно)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> Общата дневна доза трябва да бъде приложена като три отделни дози. Редуцираните дози са за пациенти с влошена бъбречна функция (креатининов клирънс <79 ml/min).

<sup>b</sup> Да бъде приложена като 300 mg през ден.



<sup>c</sup> При пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да бъде намалена пропорционално на креатининовия клирънс (например, пациенти с креатининов клирънс 7,5 ml/min трябва да получат половината от дневната доза на пациентите с креатининов клирънс 15 ml/min).

#### Употреба при пациенти на хемодиализа

При анурични пациенти на хемодиализа, които никога не са получавали габапентин, се препоръчва въвеждаща доза от 300 до 400 mg, след това 200 до 300 mg габапентин след всеки 4 часа на хемодиализа. В свободните от хемодиализа дни не трябва да се приема габапентин.

При пациенти с влошена бъбречна функция, които са на хемодиализа, поддържащата доза на габапентин трябва да бъде базирана на препоръките за дозиране от Таблица 2. В допълнение на поддържащата доза, се препоръчва допълнителна доза от 200 до 300 mg след всеки 4 час хемодиализа.

#### **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**

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

Тежки, живото-застрашаващи, системни реакции на свръхчувствителност, като лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), са докладвани при пациенти, приемащи антиепилептични лекарства, включително габапентин (вж. точка 4.8).

Важно е да се отбележи, че ранните прояви на свръхчувствителност, като например треска или лимфаденопатия, може да присъстват, въпреки че обривът не е виден. Ако са налице такива признаци или симптоми, състоянието на пациента трябва да бъде оценено веднага. Приемът на габапентин трябва да се преустанови, ако не може да се установи алтернативна етиология за признаците или симптомите.

##### Анафилаксия

Габапентин може да предизвика анафилаксия. Признаците и симптомите в случаите, за които е съобщено, са включвали затруднено дишане, подуване на устните, гърлото и езика, и хипотония, изискваща спешно лечение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема на габапентин и незабавно да потърсят медицинска помощ, в случай, че проявят признаци и симптоми на анафилаксия.

##### Злоупотреба и зависимост

В базата с пост-маркетингови данни са докладвани случаи на злоупотреба и зависимост. Както при всички медикаменти, действащи върху ЦНС, внимателно оценявайте пациентите за анамнеза за злоупотреба с лекарства и ги наблюдавайте за евентуални признаци на злоупотреба с габапентин.

##### Остър панкреатит

Ако пациент развие остър панкреатит при лечение с габапентин, трябва да се обсъди прекратяването на лечението (вж т. 4.8).



### Гърчове

Въпреки, че няма данни за ребаунд феномен при лечение с габапентин, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да доведе до епилептичен статус (виж т. 4.2).

Както при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да имат повишаване на честотата на гърчовата активност или поява на нов тип гърчове при лечение с габапентин.

Както при другите антиепилептични лекарства, опитите за прекратяване на придружаващите антиконвулсанти при лечението на рефрактерни пациенти с повече от едно антиепилептично лекарство, с цел да се постигне монотерапия с габапентин, рядко имат успех.

Габапентин се счита за неефективен по отношение на първично генерализирани гърчове, като абсансите и може да влоши тези гърчове при някои пациенти. Затова, габапентин трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти със смесени гърчове, включващи и абсанси.

### Замайване, сънливост, загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане

Лечението с габапентин е свързано със замайване и сънливост, които биха могли да увеличат честотата на случайно нараняване (падане) при пациенти в старческа възраст. Получавани са също пост-маркетингови съобщения за загуба на съзнание, объркване и умствено увреждане. Поради това, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание, докато не свикнат с потенциалните ефекти на лекарствения продукт.

### Суицидна идеация и поведение

Суицидни идеации и поведение са били докладвани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани плацебо контролирани проучвания с антиепилептични лекарства също показва леко повишен риск от суицидни намерения и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при лечение с габапентин.

Поради това пациентите трябва да се наблюдават за признаци на суицидни идеации и поведение и трябва да се разгледа възможността за подходящо лечение. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешно медицинска помощ, ако забележат признаци на суицидни намерения и поведение.

### Едновременно прилагане с опиоиди

Пациентите, при които се изисква едновременно лечение с опиоиди, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на потискане на централната нервна система (ЦНС), като сомнолентност, седация и потискане на дишането. Пациентите, които приемат едновременно габапентин и морфин, може да развият повишени концентрации на габапентин. Дозата на габапентин или опиоидите трябва да бъде подходящо намалена (виж точка 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.

### Старческа възраст

Не са провеждани системни проучвания при пациенти на и над 65 години с габапентин. В едно двойно-сляпо проучване при пациенти с невропатна болка са наблюдавани сомнолентност, периферен оток и астения в по-висок процент при пациенти на възраст на и над 65 години, отколкото при по-млади пациенти. Отделно от тези данни, клинични проучвания в тази възрастова



група не показват профил на страничните реакции, различен от наблюдавания при по-млади пациенти.

#### Педиатрична популация

Ефектите от дългосрочно лечение (по-дълго 36 седмици) с габапентин върху обучението, интелекта и развитието при деца и юноши не са проучени адекватно. Следователно, ползите от продължително лечение трябва да се съпоставят с рисковете, които то носи.

#### **Лабораторни тестове**

Фалшиво положителни резултати могат да бъдат получени при полуколичествено определяне на общия протеин в урината чрез тест-ленти. Поради това се препоръчва, такива положителни резултати от тест-ленти, да се потвърждават чрез методи, базирани на различен аналитичен принцип, като метода на Biuret, турбидиметричен тест или свързващи боя методи, или тези алтернативни тестове да се използват първоначално.

Това лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

#### **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.

Морфин: В едно проучване, включващо здрави доброволци (N=12), когато капсула морфин с контролирано освобождаване от 60 mg е приложена 2 часа преди капсула 600 mg габапентин, средната AUC на габапентин се е повишила с 44%, в сравнение с габапентин, приложен без морфин. Това е било свързано с увеличен праг на болката (cold pressor test). Клиничната зависимост на такива промени не е определена. Стойностите фармакокинетичните параметри на морфин не са били засегнати от приложението на габапентин 2 часа след морфин. Наблюдаваните опиоид-медиранни нежелани реакции, свързани с приложението на морфин с габапентин, не са се различавали значимо от тези при приложение на морфин с плацебо. Сртепента на взаимодействие при други дози не е известна (вижте точка 4.4).

Поради това, пациентите трябва стриктно да се следят за признаци на депресия на ЦНС, като сомнолентност и дозите на габапентин или морфина да трябва бъдат намалени до подходящо ниво.

Не са наблюдавани взаимодействия между габапентин и фенобарбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин. Фармакокинетиката на габапентин при равновесно състояние е подобна при здрави доброволци и пациенти с епилепсия, лекувани с някои от тези антиконвулсанти.

Едновременното приложение на габапентин и перорални контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинилестрадиол, не повлиява равновесната фармакокинетика на никоя от субстанциите.

Едновременното приложение на габапентин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, намалява бионаличността на габапентин с до 24%. Препоръчва се габапентин да се приема най-рано два часа след приложение на антиациди.

Бъбречната екскреция на габапентин не се променя от пробенецид.

Лекото снижаване на бъбречната екскреция на габапентин, наблюдавано при едновременното приложение с циметидин не е от клинично значение.





#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Общи рискове, свързани с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти

Рискът от вродени дефекти е повишен 2-3 пъти в поколението на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти. Най-често докладваните са заешка устна, сърдечно-съдови малформации дефекти на невралната тръба. Многокомпонентната антиепилептична терапия е свързана с по-висока честота на вродени малформации отколкото монотерапията, поради това е важно да се прилага монотерапия, когато това е възможно. Жените, които има вероятност да забременеят или имат детороден потенциал, трябва да бъдат консултирани със специалист, като нуждата от антиепилептично лечение трябва да се преразгледа, когато жената планира бременност. Не трябва да се предприема внезапно прекратяване на антиепилептичното лечение, тъй като това може да доведе до повторна поява на гърчовете, което може да има сериозни последици за майката и детето. Забавяне в развитието при деца на майки с епилепсия е наблюдавано рядко. Не е възможно да се диференцира, дали забавеното развитие е причинено от генетични, социални фактори, майчината епилепсия или от антиепилептичното лечение.

##### Рискове свързани с габапентин

###### Бременност

Няма достатъчни данни за употребата на габапентин при бременни.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалният риск при хората е неизвестен. Габапентин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за-майката значимо надвишава потенциалния риск за плода.

Не може да се направи окончателно заключение, дали габапентин е свързан с повишен риск от вродени малформации, когато се приема по време на бременност, тъй като те могат да са резултат на самата епилепсия или на съпътстващото антиепилептично лечение по време на всяка докладвана бременност.

###### Кърмене

Габапентин се екскретира в човешкото мляко. Поради това, че не е известен ефектът върху кърмачетата, трябва да се вземат предпазни мерки, когато той се прилага при кърмещи майки. Габапентин трябва да се използва при кърмещи жени, само когато ползата значимо превишава потенциалните рискове.

###### Фертилитет

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Габапентин може да има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Габапентин действа върху централната нервна система и може да причини сънливост и замаяност или други подобни симптоми. Дори ако са в лека или умерена степен, тези нежелани ефекти могат да бъдат потенциално опасни при пациенти, които шофират или работят с машини. Това е по-изразено в началото на лечението и при увеличаване на дозата.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с потенциално опасни машини, докато не разберат дали това лекарство намалява способността им за извършване на тези дейности.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания при епилепсия (добавъчна или монотерапия) и невропатна болка, са представени по-долу в списък, подредени според техния клас и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ , до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Където нежеланата лекарствена реакция е наблюдавана с различна честота в клиничните проучвания, тя е записана с най-високата докладвана честота.

Допълнителните 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 по-долния списък.

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в ред по намаляваща сериозност.

MedDRA- системно-органични класове	Симптом
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Чести С неизвестна честота	Левкопения <i>Тромбоцитопения</i>
<b>Сърдечни нарушения</b> Нечести	Палпитации
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Чести С неизвестна честота	Вертиго <i>Тинитус</i>
<b>Нарушения на очите</b> Чести	Нарушения на зрението, като амблиопия, диплопия
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести  С неизвестна честота	Повръщане, гадене, зъбни аномалии, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, констипация, сухота в устата и гърлото, метеоризъм <i>Панкреатит</i>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Много чести Чести  Нечести С неизвестна честота	Умора, треска Периферен или генерализиран оток, абнормна походка, астения, болка, неразположение, грипоподобен синдром Генерализиран едем, Падане <i>Реакции на отнемане при спиране на лечението (най-често безпокойство, безсъние, гадене, болка, изпотяване), гръдна болка Съобщава се за случаи на внезапна, необяснима смърт, като причинно-следствена връзка с лечението с габапентин не е установена</i>
<b>Хепатобилиарни нарушения</b> С неизвестна честота	Хепатит, жълтеница
<b>Нарушения на имунната система</b> Нечести С неизвестна честота	Алергични реакции (напр. уртикария) <i>Синдром на свръхчувствителност, системна реакция</i>





	<i>променливи симптоми, които могат да включват треска, обрив, хепатит, лимфопатия, еозинофилия, както понякога и други симптоми, анафилаксия</i>
<b>Инфекции и инфестации</b> Много чести Чести	Вирусни инфекции Пневмония, респираторни инфекции, инфекции на пикочните пътища, отит на средното ухо
<b>Наранявания, отравяния и усложнения усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b> Чести	Случайно нараняване, фрактури, абразия
<b>Изследвания</b> Чести Нечести С неизвестна честота	Левкопения, покачване на тегло Повишени стойности на чернодробните функционални тестове СГОТ (АСАТ), СГПТ (АЛАТ) и билирубин <i>Повишена креатинин фосфокиназа в кръвта.</i>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести Нечести Редки С неизвестна честота	Анорексия, повишен апетит Хипергликемия (най-често наблюдавана при пациенти с диабет) Хипогликемия (най-често наблюдавана при пациенти с диабет) <i>Хипонатриемия</i>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система</b> Чести С неизвестна честота	Артралгия, миалгия, болки в гърба, спазми <i>Рабдомиолиза, миоклонус</i>
<b>Нарушения на нервната система</b> Много чести Чести Нечести Редки С неизвестна честота	Сомнолентност, замаяност, атаксия Конвулсии, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезии, хипестезии, координационни нарушения, нистагъм, повишени, намалени или липсващи рефлексии Хипокинезия, умствено увреждане Загуба на съзнание <i>Двигателни нарушения (например хореоатетоза, дискинезия, дистония)</i>
<b>Психични нарушения</b> Чести Нечести С неизвестна честота	Враждебност, обърканост и емоционална нестабилност, депресия, безпокойство, нервност, абнормни мисли Ажитация <i>Халюцинации</i>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> С неизвестна честота	<i>Инконтиненция, Остра бъбречна недостатъчност</i>
<b>Нарушения на възпроизводителната система</b>	



<b>и гърдата</b> Чести С неизвестна честота	Импотентност <i>Хипертрофия на гърдата, гинекомастия, сексуална дисфункция (включително промени в либидото, нарушения на еякулацията и аноргазма)</i>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Чести Редки	Диспнея, бронхит, фарингит, кашлица, ринит Респираторна депресия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Чести С неизвестна честота	Оток на лицето, пурпура, най-често описвана като натъртване при физическа травма, обрив, сърбеж, акне <i>Синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеция, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (вж. точка 4.4).</i>
<b>Съдови нарушения</b> Чести	Хипертония, вазодилатация

При лечение с габапентин са докладвани случаи на остър панкреатит. Връзката с габапентин е неясна (виж т. 4.4).

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

Инфекции на дихателната система, среден отит, конвулсии и бронхит са докладвани само в клиничните проучвания при деца. В допълнение, в клиничните проучвания при деца са докладвани по-често 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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Не е наблюдавана остра, животозастрашаваща токсичност при свръхдоза габапентин до 49 g. Симптомите на предозиране включват замаяност, двойно виждане, неясен говор, сънливост, летаргия и лека диария. Всички пациенти са се възстановили напълно с поддържащо лечение. Намалената абсорбция на габапентин при по-високи дози може да ограничи абсорбцията на лекарството по време на предозиране и така да намали токсичността от свръхдозата.

Въпреки, че габапентин може да бъде отстранен чрез хемодиализа, базирайки се на предишен опит, това обикновено не е необходимо. Въпреки това, при пациенти с тежко бъбречно нарушение хемодиализата може да е показана.



Леталната перорална доза на габапентин не е идентифицирана при мишки и плъхове, при дози от 8000 mg/kg. Признаците на остра токсичност при животни включват атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици и антиконвулсанти  
АТС код: N03AX12

#### Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на габапентин не е известен. Габапентин е структурно свързан с невротрансмитера GABA (гама-аминомаслена киселина), но неговият механизъм на действие е различен от механизма на действие на някои други активни субстанции, които взаимодействат с GABA-синапсите, включително валпроат, барбитурати, бензодиазепини, инхибитори на GABA-трансаминазата, инхибитори на обратното поемане на GABA, GABA агонисти, и предшественици на GABA. *In vitro* проучвания с маркиран с изотоп габапентин характеризираха непознато до момента пептид-свързващо място в мозъчната тъкан на плъх, включително в неокортекса и хипокампа, което може да е свързано с антиконвулсивната и аналгетична активност на габапентин и неговите структурни производни. Свързващото място на габапентин е идентифицирано като алфа<sub>2</sub>-делта субединица на волтаж-зависимите калциеви канали.

#### Фармакодинамични ефекти

Габапентин в клинично значими концентрации не се свързва с рецепторите на друго познато лекарство или невротрансмитер в мозъка, включително GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, бензодиазепинови, глутаматни, глицин или N-methyl-D-aspartate рецептори.

Габапентин не взаимодейства с натриевите канали *in vitro* и по това се различава от фенитоина и карбамазепина. Габапентин частично редуцира отговорите на глутаматния агонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) в някои тест-системи *in vitro*, но само при концентрации по-големи от 100 µM, каквито не се постигат *in vivo*. Габапентин слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери *in vitro*. Приложението на габапентин при плъхове повишава обмяната на GABA търновъра в някои мозъчни региони по начин подобен на натриевия валпроат, въпреки че това става в различни области в мозъка. Значението на тези различни действия на габапентин за антиконвулсивния ефект, остава да бъде установено. При животни, габапентин лесно навлиза в мозъка и предотвратява гърчове от максимален електрошок, от химични конвулсанти, включително инхибитори на синтеза на GABA и в генетични модели на гърчове.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Клинично проучване на допълващото лечение на парциални гърчове при педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 години, показва разлика, която не е статистически значима в 50% честота на отговарящи в полза на групата с габапентин, в сравнение с плацебо. Допълнителни последващи анализи на честотата според възрастта, не разкриват статистически значим ефект на възрастта, нито като продължителна, нито като дихотомна променлива (възрастови групи 3-5 и 6-12 години). Данните от този допълнителен последващ анализ са обобщени в таблицата по-долу:

Отговор (≥50% подобрени) от лечението на възрастова МПТ* популация			
Възрастова категория	Плацебо	Габапентин	P-стойност



<6 годишна възраст	4/21 (19.0%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 до 12 годишни	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

\*Модифицираната подлежаща на лечение популация е определена като всички пациенти рандомизирани за проучваното лечение, които също имат и подходящи за оценка гърчови дневници, налични за 28 дни по време на изходната и двойно-сляпата фази.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Сред перорално приложение, пиковите плазмени концентрации на габапентин се наблюдават в рамките на 2 до 3 часа. Бионаличността на габапентин (абсорбираната фракция от дозата) има тенденция да спада с увеличение на дозата. Абсолютната бионаличност на капсула от 300 mg е приблизително 60%. Храната, включително диета с високо съдържание на мазнини, няма клинично зависим ефект върху фармакокинетиката на габапентин.

Фармакокинетиката на габапентин не се повлиява от повторно приложение. Въпреки, че плазмените концентрации на габапентин са основно между 2 µg/ml и 20 µg/ml в клинични проучвания, тези концентрации не предсказват безопасността или ефикасността.

Фармакокинетичните параметри са дадени в Таблица 3.

Таблица 3

Обобщение на средните (% CV) равновесни фармакокинетични параметри на габапентин след приложение на всеки осем часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Среден	% CV	Среден	% CV	Среден	% CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
T <sub>max</sub> (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC(0-8) (µg x hr/ml)	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C<sub>max</sub> = Максимална равновесна плазмена концентрация

t<sub>max</sub> = Време за достигане на C<sub>max</sub>

T<sub>1/2</sub> = елиминационен полуживот

AUC(0-8) = Равновесна област под кривата плазмена концентрация - време от 0 до 8 час след прием на дозата.

Ae% = Процент на екскретираната непроменена част от дозата в урината от 0 до 8 час след прием на дозата

NA = Не е налично

### Разпределение

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и има обем на разпределение, равен на 57.7 литра. При пациенти с епилепсия, концентрациите на габапентин в цереброспиналната течност (CSF) са приблизително 20% от съответстващите равновесни плазмени концентрации. Габапентин присъства в кърмата на кърмещите жени.



### Биотрансформация

Няма данни за метаболизма на габапентин при хора. Габапентин не индуцира хепаталните оксидазни ензими със смесени функции, отговорни за лекарствения метаболизъм.

### Елиминиране

Габапентин се елиминира непроменен единствено чрез бъбречна екскреция. Елиминационният полуживот на габапентин е независим от дозата и е средно 5 до 7 часа.

При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с увредена бъбречна функция, плазменият клирънс на габапентин е редуциран. Константата на степента на елиминация на габапентин, плазменият клирънс и бъбречният клирънс са директно пропорционални на креатининовия клирънс.

Габапентин се отстранява от плазмата чрез хемодиализа. Необходима е корекция на дозата при пациенти с компрометирана бъбречна функция или такива на хемодиализа (виж т. 4.2).

Фармакокинетиката на габапентин при деца е установена при 50 здрави пациенти на възраст между 1 месец и 12 години. Най-общо, плазмените концентрации на габапентин при деца >5 годишна възраст са подобни на тези при възрастни, дозирани на база mg/kg.

### Линейност/нелинейност

Бионаличността на габапентин (абсорбираната част от дозата) намалява при увеличаване на дозата, което води до не-линейност на фармакокинетичните параметри, които включват бионаличният параметър (F), например Ae%, CL/F, Vd/F. Елиминационната фармакокинетика (фармакокинетични параметри, които не включват F като CLr и T1/2), се описва най-добре от линейната фармакокинетика. Равновесните плазмени концентрации на габапентин са предвидими от данните за единична доза.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Канцерогенеза

Габапентин е даван в диетата на мишки по 200, 600 и 2000 mg/kg/дневно и на плъхове по 250, 1000 и 2000 mg/kg/дневно в продължение на две години. Статистически значимо повишаване в честотата на панкреасните ацинарноклетъчни тумори е намерено само при мъжките плъхове при най-високата доза. Пиковите плазмени концентрации при плъхове при 2000 mg/kg/дневно са 10 пъти по-високи от плазмените концентрации при хора, с дозировка 3600 mg/дневно.

Панкреатичните ацинарноклетъчни тумори при плъхове са с ниска степен на малигненост, не повлияват преживяемостта, не метастазират или не инвазират околните тъкани, и са подобни на тези, наблюдавани при конкурентните контроли. Значението на тези ацинарно-клетъчни тумори при мъжките плъхове за канцерогенния риск при хора е неясно.

### Мутагенеза

Габапентин не показва генотоксичен потенциал. Не е мутагенен *in vitro* в стандартни тестове с бактериални клетки или клетки на бозайници. Габапентин не индуцира структурни хромозомни аберации в клетки на бозайници *in vitro* или *in vivo*, и не индуцира микронуклеарни образувания в костния мозък на хамстери.

### Нарушения във фертилитета

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове при дози до 2000 mg/kg (приблизително пет пъти максималната дневна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност).



### Тератогенеза

Габапентин не повишава честотата на малформациите, в сравнение с контролите, в поколенията на мишки, плъхове и зайци при дози съответно до 50, 30 и 25 пъти дневната доза при хора от 3600 mg (съответно четири, пет или осем пъти човешката дневна доза на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност).

Габапентин индуцира забавена осификация на черепа, прешлените, предните и задните крайници при гризачи, което е показателно за фетално забавяне на растежа. Тези ефекти се наблюдават, когато бременните мишки получават перорални дози от 1000 или 3000  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно по време на органогенезата и при плъхове, на които са давани 500, 1000 или 2000  $\text{mg}/\text{kg}$  преди и по време на чифтосването и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти дозата при хора от 3600  $\text{mg}$  на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност.

Не са наблюдавани ефекти при бременни мишки, на които са давани 500  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно (приблизително 1/2 от дневната доза при хора на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност).

Повишена честота на хидроуретер и/или хидронефроза са наблюдавани при плъхове, на които са давани 2000  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно, в общо проучване на фертилитета и репродуктивността, 1500  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно в тератологично проучване и 500, 1000 и 2000  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно в перинатално и постнатално проучване. Значението на тези данни е неизвестно, но те са свързани със забавено развитие. Тези дози също са приблизително 1 до 5 пъти дозата при хора от 3600  $\text{mg}$  на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност.

В тератологично проучване при зайци е наблюдавана повишена честота на постимплантационна фетална загуба, при дози от 60, 300 и 1500  $\text{mg}/\text{kg}$ /дневно по време на органогенезата. Тези дози са приблизително 1/4 до 8 пъти дневната доза при хора от 3600  $\text{mg}$  на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Габаневрал 100 mg капсули*

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Талк

*Състав на капсулата*

Титанов диоксид

Желатин

*Габаневрал 300 mg капсули*

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Талк

*Състав на капсулата*

Титанов диоксид

Жълт железен оксид

Желатин

*Габаневрал 400 mg капсули*

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Талк

*Състав на капсулата*

Титанов диоксид





Жълт железен оксид  
Червен железен оксид  
Желатин

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 (три ) години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

При температура под 25<sup>0</sup>С.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Габаневрал 100 mg капсули по10 броя в блистер, по 5 и по 10 блистера в опаковка.  
Габаневрал 300 mg капсули по10 броя в блистер, по 5 и по 10 блистера в опаковка.  
Габаневрал 400 mg капсули по 10 броя в блистер, по 5 и по 10 блистера в опаковка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7  
Чешка Република

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

100 mg Reg. №: 20060361  
300 mg Reg. №: 20060362  
400 mg Reg. №: 20060363

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

24.07.2006/12.08.2011

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 08/2017**

