

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090057
BG/MA/MP -	62413 / 10-05-2023
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Габагамма 600 mg филмирани таблетки
Gabagamma 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 600 mg съдържа 600 mg габапентин (*gabapentin*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка Габагамма 600 mg филмирана таблетка съдържа 0,64 mg лецитин от соево масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Габагамма 600 mg филмирани таблетки са бели, продълговати филмирани таблетки с релефно лого (600) на едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин е показан за добавъчна терапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и деца на възраст 6 и повече години (вж. точка 5.1).

Габапентин е показан като монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 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

В таблица 1 е описана схема на титриране за започване на терапията за всички показания, която се препоръчва за възрастни и юноши на 12 и повече години. При деца на възраст под 12 години указанията за дозиране са представени в отделно подзаглавие по-долу в тази 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

Спиране на лечението с габапентин

В съответствие с настоящата клинична практика, когато се налага прекратяване на терапията с габапентин, това трябва да се направи постепенно, за период най-малко 1 седмица, независимо от показанието.

Епилепсия

По принцип епилепсията изисква дългосрочно лечение. Дозировката се определя от лекуващия лекар в съответствие с индивидуалната поносимост и ефикасност.

Възрастни и юноши

В клинични проучвания, ефективният 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 чрез прилагане на 300 mg три пъти на ден (ТПД) в Ден 1. След това, въз основа на индивидуалния отговор и поносимостта на пациента, дозата може да бъде допълнително увеличавана на стъпки по 300 mg/ден през 2-3 дни до максимална доза от 3600 mg/ден. При индивидуални пациенти може да е подходящо по-бавно титриране на дозата на габапентин. Минималното 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. Дози до 4800 mg/ден са се понасяли добре при дългосрочни отворени клинични проучвания. Общата дневна доза трябва да бъде разделена на три единични дози, като максималният интервал между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да се предотврати появата на конвулсии.

Деца на възраст 6 и повече години

Началната доза трябва да варира от 10 до 15 mg/kg/ден и ефективната доза се достига чрез възходящо титриране за период от приблизително 3 дни. Ефективната доза на габапентин при деца на 6 и повече години е 25 до 35 mg/kg/ден. Дози до 50 mg/kg/ден са понасяни добре в дългосрочно клинично проучване. Общата дневна доза трябва да бъде разделена в три единични дози, максималният интервал от време 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 опасения относно промяна на плазмените концентрации на габапентин или серумните концентрации на другите антиепилептични лекарствени продукти.

Периферна невропатна болка

Възрастни

Терапията може да започне с титриране на дозата, както е описано в таблица 1. Друга възможност е началната доза да бъде 900 mg/ден, прилагана разделена на три равни дози. След това, въз основа на индивидуалния отговор и поносимостта на пациента, дозата може да бъде допълнително увеличавана на стъпки от 300 mg/ден през 2-3 дни до максимална доза от 3600 mg/ден. При индивидуални пациенти може да е по-подходящо по-бавно титриране на дозата на габапентин. Минималното 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.



Ефикасността и безопасността при лечение на периферна невропатна болка, като болка при диабетна невропатия и постхерпетичната невралгия не са изследвани в условията на клинични проучвания с продължителност на лечението над 5 месеца. Ако при пациента се налага приложение за срок над 5 месеца за лечение на периферна невропатна болка, лекуващият лекар трябва да направи оценка на клиничното състояние на пациента и да определи дали е необходима допълнителна терапия.

Инструкции за всички области на терапевтичните показания

При пациенти с влошено общо здравословно състояние, т.е. ниско телесно тегло, след органна трансплантация и т.н., дозата трябва да се титрира по-бавно, като се използва по-ниската концентрация или по-дълги интервали между повишаванията на дозировката.

Старческа възраст (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст може да се наложи корекция на дозата, поради отслабване на бъбречната функция с възрастта (вж. Таблица 2). При пациентите в старческа възраст е възможно по-често да се появят сомнолентност, периферен оток и астения.

Бъбречно увреждане

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.

Дозиране на Габапентин при Възрастни Според 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 ^a	150 ^b - 300

^a Общата дневна доза трябва да се прилага разделена в три равни единични дози. Редуцираните дози се използват при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 79 ml/min).

^b Дневната доза от 150 mg да се прилага 300 mg през ден.

^a 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, която получават 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 натоварваща доза от 300–400 mg, след това се приемат от 200 до 300 mg габапентин, след всеки 4 часа хемодиализа. В дните без хемодиализа не трябва да се прилага лечение с габапентин.

При пациентите с увредена бъбречна функция на хемодиализа, поддържащата доза на габапентин трябва да е съобразена с препоръките за дозиране, представени в Таблица 2. В допълнение към поддържащата доза се препоръчва допълнително след всеки 4 часа хемодиализа да се приемат от 200 до 300 mg габапентин.

Начин на приложение

За перорално приложение.

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



4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени във връзка с лечението с габапентин. При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. При поява на признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приемът на габапентин трябва незабавно да спре и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта).

Ако при употребата на габапентин пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN или DRESS, лечението с габапентин при този пациент никога не трябва да се подновява.

Анафилаксия

Габапентин може да предизвика анафилаксия. Признаците и симптомите в докладваните случаи включват затруднено дишане, подуване на устните, гърлото и езика, и хипотония, и изискват спешно лечение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спрат приема на габапентин и да потърсят незабавна лекарска помощ, ако почувстват признаци или симптоми на анафилаксия (вж. точка 4.8).

Суицидна идеация или поведение

Съобщавани са суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични средства за няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептични лекарствени средства също показва леко повишаване на риска от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск е неизвестен. Случаи на суицидна идеация и поведение са наблюдавани по време на постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани с габапентин (вж. точка 4.8).

Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ при поява на признаци на суицидна идеация или поведение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидна идеация и поведения, и да се обмисли подходящо лечение. В случай на суицидна идеация или поведение трябва да се обмисли спиране на лечението с габапентин.

Остър панкреатит

Ако пациентът развие остър панкреатит по време на лечение с габапентин, трябва да се обмисли спиране на лечението с габапентин (вж. точка 4.8).

Гърчове

Въпреки, че няма доказателства за нова поява на гърчове при терапия с габапентин, внезапното прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи „статус епилептикус“ (вж. точка 4.2).

Както при други антиепилептични лекарствени продукти, при лечение с габапентин при някои пациенти може да се повиши честотата на гърчовете или да се появят нов тип гърчове.



Както при други антиепилептични лекарствени продукти, опитите да се оттеглят едновременно прилагани антиепилептични лекарства при лечение на рефрактерни пациенти, приемащи повече от един антиепилептичен лекарствен продукт, с цел да се постигне монотерапия с габапентин, са с ниска честота на успех.

Смята се, че габапентин не е ефективен при първични генерализирани гърчове, като например абсанс и при някои пациенти може да влоши тези гърчове. Поради това е необходимо повишено внимание при използване на габапентин при пациенти със смесени гърчове, включително абсанси.

Лечението с габапентин е свързано със замаяност и сомнолентност, които биха могли да увеличат появата на инцидентно нараняване (падане). Има също пост-маркетингови съобщения за объркване, загуба на съзнание 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 и други депресанти на ЦНС

Пациенти, при които се изисква едновременно лечение с депресанти на централната нервна система (ЦНС), включително опиоиди, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на потискане на ЦНС, като сомнолентност, седация и респираторна депресия. Пациентите, които приемат едновременно габапентин и морфин, може да развият повишени концентрации на габапентин. Дозата на габапентин или едновременното лечение с депресанти на ЦНС, включително опиоиди трябва да бъде подходящо намалена (вж. точка. 4.5).

Препоръчва се повишено внимание при предписване на габапентин едновременно с опиоиди поради риск от потискане на ЦНС. В популационно-базирано, обсервационно проучване, тип случай-контрола при пациенти, използващи опиоиди, едновременното предписване на опиоиди и габапентин се свързва с повишен риск от смърт, свързана с опиоид, в сравнение с предписание на самостоятелна употреба на опиоид (коригирано съотношение на шансовете [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 до 1,88, p<0,001]).

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 старческа 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 (над 65-години)

Не са провеждани систематични проучвания с габапентин при пациенти на възраст 65 години и повече. В двойно-сляпо проучване с пациенти с невропатна болка се установява известно повишаване на процента на възникване на сомнолентност, периферен оток и астения при пациенти на възраст 65 и повече години, в сравнение с по-младите пациенти. С изключение на тези резултати, клиничните изследвания в тази възрастова група не показват различен профил на нежеланите събития, в сравнение с наблюдавания при по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефектите от дългосрочната терапия (повече от 36 седмици) с габапентин върху умственото, интеллигентността и развитието при деца и юноши не са добре проучени. Ползите от дългосрочна терапия трябва да се преценят внимателно спрямо потенциалните рискове.



Неправилна употреба, потенциал за злоупотреба и зависимост

Габапентин може да предизвика лекарствена зависимост, която може да се появи при терапевтични дози. Съобщавани са случаи на злоупотреба и неправилна употреба. Пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества може да са с по-висок риск от неправилна употреба, злоупотреба и зависимост от габапентин и е необходимо повишено внимание при употребата на габапентин при такива пациенти. Преди предписване на габапентин рискът от неправилна употреба, злоупотреба или зависимост при пациента трябва да бъде внимателно оценен.

Пациентите, лекувани с габапентин, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на неправилна употреба, злоупотреба или зависимост от габапентин като развиване на толеранс, необходимост от повишаване на дозата и поведение на насочено търсене на лекарството.

Симптоми на отнемане

Наблюдавани са симптоми на отнемане след прекратяване на краткосрочно и дългосрочно лечение с габапентин. Симптоми на отнемане могат да се появят скоро след прекратяване, обикновено в рамките на 48 часа. Най-често съобщаваните симптоми включват тревожност, безсъние, гадене, болка, изпотяване, тремор, главоболие, депресия, неестествено усещане, замаяност и общо неразположение. Появата на симптоми на отнемане след прекратяване на приема на габапентин може да е показателна за лекарствена зависимост (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението. Ако лечението с габапентин трябва да бъде прекратено, се препоръчва това да се направи постепенно в продължение на най-малко 1 седмица, независимо от показанието (вж. точка 4.2).

Лабораторни изследвания

Могат да бъдат отчетени фалшиво положителни резултати при полуколичествено определяне на общ белтък в урината с тест-лента. Поради това се препоръчва потвърждаване на положителния резултат с методи, основаващи се на друг аналитичен принцип, като например Биуретова проба, турбидиметрични или оцветителни методи, или използване на алтернативните методи от самото начало.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има спонтанни и литературни съобщения за респираторна депресия, седация и смърт, свързани с габапентин, когато се прилага едновременно с депресанти на ЦНС, включително опиоиди. В някои от тези съобщения авторите обръщат специално внимание на комбинацията на габапентин с опиоиди при пациенти в недобро общо състояние, пациенти в старческа възраст, пациенти с тежко подлежащо респираторно заболяване, пациенти, приемащи множество лекарства, както и при пациенти със синдроми на злоупотреба с вещества.

В проучване, включващо здрави доброволци (N=12), при прилагане на 60 mg морфин капсула с контролирано освобождаване 2 часа преди прилагането на 600 mg капсула габапентин, средната площ под кривата (AUC) на габапентин се е увеличила с 44% спрямо габапентин, приложен без морфин. Поради това пациентите, при които се налага едновременно лечение с опиоиди, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на потискане на ЦНС, като сомнолентност, седация и респираторна депресия, като трябва съответно да се намали дозата на габапентин или на опиоидите.

Не са установени взаимодействия между габапентин и фенобарбитал, фенитоин, вальпроева киселина или карбамазепин.

Фармакокинетиката на габапентин след достигане на стационарно състояние 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 етинилестрадиол не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние 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 най-рано два часа след прием на антиацид.

Пробенцид не променя бъбречната екскреция на габапентин.

При едновременен прием на габапентин и циметидин е наблюдавано слабо намаление на бъбречната екскреция на габапентин, което не се очаква да има клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск свързан с епилепсия и общо с антиепилептичните лекарствени продукти

Рискът от вродени дефекти е 2-3 пъти по-висок в поколението на майки, лекувани с антиепилептичен лекарствен продукт. Най-често съобщавани са заешка устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на нервната тръба. Възможно е политерапията с антиепилептични лекарствени продукти да е свързана с по-висок риск от вродени малформации отколкото монотерапията, поради което е важно в практиката да се прилага монотерапия винаги, когато има такава възможност.

Жените, за които има вероятност да забременеят или имат детероден потенциал, трябва да се посъветват от специалист и когато жената планира да забременее, да се преразгледа необходимостта от антиепилептична терапия. Не трябва да се предприема рязко прекратяване на антиепилептичната терапия, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да дадат сериозно отражение върху майката и детето. Рядко се наблюдава забавено развитие при деца на майки с епилепсия. Не е възможно да се разграничи дали забавеното развитие е причинено от генетични, социални фактори, епилепсията на майката или на антиепилептичното лечение.

Риск, свързан с габапентин

Габапентин преминава в плацентата.

Липсват или има ограничени данни от употребата на габапентин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Габапентин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката категорично надвишава потенциалния риск за плода.

Не е възможно да се направи окончателно заключение дали лечението с габапентин е причина за повишаване на риска от вродени малформации, ако се приема по време на бременност, поради самото заболяване от епилепсия и едновременно прилаганите антиепилептични лекарствени продукти, при всяка от съобщените бременности.

Съобщава се за неонатален синдром на отнемане при новородени с *in utero* експозиция на габапентин. Едновременната експозиция на габапентин и опиоиди по време на бременност може да повиши риска от неонатален синдром на отнемане. Новородените трябва да се проследяват внимателно.

Кърмене



Габапентин се екскретира в кърмата. Поради това, че ефектът върху кърмачето е неизвестен, трябва внимателно да се прецени прилагането на габапентин при кърмещи майки. Габапентин трябва да се използва при кърмещи майки, само ако ползите категорично надвишават рисковете.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Габапентин повлиява в лека или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Габапентин влияе върху централната нервна система и може да причини сънливост, замайване и други свързани симптоми. Дори и да са само с лека или умерена степен, тези нежелани реакции може да са потенциално опасни за пациенти при шофиране или работа с машини. Това е валидно особено в началото на лечението и след повишаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, проведени при епилепсия (допълваща и монотерапия) и невропатна болка, са представени в общ списък по-долу, групирани по клас 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 реакция с различни честоти при различните клинични проучвания, тя е записана с най-високата отразена честота.

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

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

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести	вирусна инфекция
Чести	пневмония, респираторна инфекция, инфекции 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 променливи симптоми, които могат да включват треска, обрив, хепатит, лимфаденопатия, еозинофилия, както понякога други признаци и симптоми); анафилаксия (вж. точка 4.4)</i>
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	анорексия, повишен апетит
Нечести	хипергликемия (най-често наблюдавана при пациенти с диабет)
Редки	хипогликемия (най-често наблюдавана при пациенти с диабет)
С неизвестна честота	<i>хипонатриемия</i>
Психични нарушения	
Чести	враждебност, объркване и емоционална лабилност, депресия, тревожност, нервност, абнормно мислене
Нечести	възбуда
С неизвестна честота	<i>халюцинации, суицидна идеация, лекарствена зависимост</i>
Нарушения на нервната система	
Много чести	сомнолентност, замаяност, атаксия
Чести	конвулсии, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезия, хипестезия, нарушена координация, нистагъм, засилени, понижени или липсващи рефлексии хипокинезия, умствено увреждане
Нечести	
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	диспнея, бронхит, фарингит, кашлица, ринит
Редки	респираторна депресия
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	повръщане, гадене, зъбни аномалии, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, запек, сухота в устата или гърлото, флатуленция
С неизвестна честота	панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит, жълтеница
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	синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеция, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	артралгия, миалгия, болки в гърба, мускулно потрепване
С неизвестна честота	рабдомиолиза, миоклонус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	остра бъбречна недостатъчност, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	импотентност
С неизвестна честота	хипертрофия на гърдата, гинекомастия, сексуална дисфункция (включително промени в либидото, нарушения на еякулацията и аноргазмия)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, треска периферен едем, нарушена походка



Чести	астения, болка, общо неразположение, грипоподобен синдром
Нечести	генерализиран едем
С неизвестна честота	реакции на отнемане*, гръдна болка. Съобщава се за случаи на внезапна, необяснима смърт, като причинно-следствена връзка с лечението с габапентин не е установена.
Изследвания	
Чести	намален брой бели кръвни клетки(левкоцити), покачване на телесното тегло
Нечести	повишени стойности на чернодробните функционални тестове СГОТ(АСАТ), СГПТ(АЛАТ) и билирубин
С неизвестна честота	повишена креатин фосфокиназа в кръвта
Травми, отравяния и интервенции, възникнали в резултат на усложнения	
Чести	инцидентно нараняване, фрактура, абразия
Нечести	падане

* Наблюдавани са симптоми на отнемане след прекратяване на краткосрочно и дългосрочно лечение с габапентин. Симптоми на отнемане могат да се появят скоро след прекратяване, обикновено в рамките на 48 часа. Най-често съобщаваните симптоми включват тревожност, безсъние, гадене, болка, изпотяване, тремор, главоболие, депресия, неестествено усещане, замаяност и общо неразположение (вж. точка 4.4). Появата на симптоми на отнемане след прекратяване на приема на габапентин може да е показателна за лекарствена зависимост (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да бъде информиран за това в началото на лечението. Ако лечението с габапентин трябва да бъде прекратено, се препоръчва това да се направи постепенно в продължение на най-малко 1 седмица, независимо от показанието (вж. точка 4.2).

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

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

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

В много редки случаи лецитин от соево масло може да предизвика алергични реакции.

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. "Царя Иван Шишманов" № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Остра, животозастрашаваща токсичност при предозиране с габапентин до 49 g не е наблюдавана. Симптомите на предозиране са били 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 при предозиране, като по такъв начин се намалява токсичността при предозиране.

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

Въпреки, че габапентин може да бъде отстранен от циркулацията 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 била уточнена при мишки и плъхове, които са получили дози по-високи от 8000 mg/kg. Признаците на остра токсичност при животни са включвали атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици, АТС код: N03AX12

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 играе роля в противогърчовите ефекти на габапентин при животни. Скринирането на голям обем данни не предполага друга прицелна за 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 възбудни невротрансмитери в части от централната нервна система, чрез свързване с $\alpha 2\delta$. Тази активност може да подкрепя противогърчовото действие на габапентин. Предстои да се изясни значимостта на това действие на габапентин по отношение на противогърчовите ефекти при хора.

Габапентин показва ефикасност 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 проучване като допълваща терапия за парциални пристъпи при педиатрични пациенти, чиято възраст варира от 3 до 12 години, е показало числена, но не статистически



значима разлика в 50% честота на отговорилите в полза на групата на габапентин в сравнение с плацебо. Допълнителни анализи след завършване на проучването на честотите на отговорилите участници по възраст не показват статистически значим ефект на възрастта, като непрекъснатата и като дихотомна величина (възрастови групи 3-5 и 6-12 години).

Данните от този допълнителен анализ след завършване на проучването са представени в следната таблица:

Отговор ($\geq 50\%$ Подобрили) по Лечение и Възраст MITT* популация			
Възрастова категория	Плацебо	Габапентин	P-стойност
< 6 годишна възраст	4/21 (19,0%)	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 (Модифицираната популация с намерение за лечение) е дефинирана, като всички пациенти, рандомизирани на проучвания медикамент, които са имали годни за оценка дневници на пристъпите, предоставени за 28 дни, както на изходно ниво, така и в двойно-сляпата фаза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Върховите плазмени концентрации на габапентин се наблюдават в рамките на 2-3 часа след перорален прием. Бионаличността на габапентин (част от абсорбираната доза) показва тенденция към намаляване с повишаване на дозата. Абсолютната бионаличност на капсула от 300 mg е приблизително 60%. Храната, включително с високо съдържание на мазнини, не оказва 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 $\mu\text{g/ml}$ и 20 $\mu\text{g/ml}$, 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 стационарно състояние след прием на всеки осем часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Средна	%CV	Средна	%CV	Средна	%CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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)
$AUC_{(0-8)}$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$A_e\%$ (%)	НН	НН	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Максимална плазмена концентрация при стационарно състояние

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

$T_{1/2}$ = Полуживот на елиминиране

$AUC_{(0-8)}$ = Площ под кривата на плазмената концентрация и времето в стационарно състояние за време от 0 до 8 часа след дозата

$A_e\%$ (%) = Процент от дозата, екскретираната непроменен вид в урината за време от 0 до 8 часа след дозата.



НН= Не е налично

Разпределение

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и неговият обем на разпределение е 57,7 литра. При пациенти с епилепсия, концентрациите на габапентин в гръбначно-мозъчната течност са приблизително 20% от съответните стационарни минимални плазмени концентрации. Габапентин се открива в кърмата на кърмещи жени.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Габапентин се елиминира непроменен само чрез бъбречна екскреция.

Полуживотът на елиминиране на габапентин не зависи от дозата и е около 5 до 7 часа.

При пациенти в старческа възраст и при пациенти с нарушена бъбречна функция, плазменият клирънс на габапентин е намален. Константата на скоростта на елиминиране, плазменият клирънс и бъбречният клирънс са правопрпорционални 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. точка 4.2).

Фармакокинетиката на Габапентин при деца е определена при 50 здрави индивиди на възраст между 1 месец до 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.

Във фармакокинетично проучване при 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 телесно тегло, в сравнение с наличните съобщени данни за деца на повече от 5 години.

Линейност/нелинейност

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Габапентин е прилаган в храната на мишки в дози от 200, 600, и 2000 mg/kg/ден и на мъжките 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 било установено само при мъжките плъхове при най-високата доза. Максималните плазмени концентрации на лекарството при плъхове, за дозата 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 мъжките плъхове са с ниска степен на малигненост и не повлияват преживяемостта, не метастазират или инвазират в околните тъкани, и са подобни на тези, наблюдавани при контролните животни. Връзката на тези панкреасни ацинарноклетъчни тумори при мъжки плъхове с карциногенния риск за човека е неясна.

Мутагенност

Габапентин не показва генотоксичен потенциал. Габапентин не е мутагенен *in vitro* при стандартните тестове с бактериални клетки или клетки от бозайници. Габапентин не предизвиква структурни хромозомни аберации в клетки от бозайници нито *in vitro*, нито *in vivo* и не предизвиква формиране на микронуклеуси в костния мозък на хамстери.

Нарушения на фертилитета

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове в дози до 2000 mg/kg (приблизително пет пъти повече от максималната дневна доза за хора, определена за единица телесна повърхност в mg/m²).

Тератогенност

Габапентин не увеличава честотата на малформациите, в сравнение с контролите, в потомството на мишки, плъхове или зайци при дози съответно 50, 30 и 25 пъти, по-високи от дневната доза при човека от 3600 mg, (съответно четири, пет или осем пъти повече от дневната доза при човека, измерена в mg/m²).

Габапентин причинява забавяне на осификацията на черепа, прешлените, костите на предните и задните крайници при гризачи, което е показателно за ретардация на растежа на фетуса. Тези ефекти се появяват, когато бременни мишки получават перорални дози от 1000 или 3000 mg/kg/ден в периода на органогенезата и на плъхове - дози от 2000 mg/kg преди и по време на периода на чифтосване и през цялата бременност. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти по-високи от дозата при хора от 3600 mg измерена 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 тератогенност и 500, 1000, и 2000 mg/kg/ден в перинатално и постнатално проучване. Значението на тези резултати не е изяснено, но те са били свързани със забавено развитие.

Тези дози са приблизително от 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg в mg/m².

В тератологично проучване при зайци увеличение на честотата на пост-имплантационната загуба на плода е настъпило при бременни женски, приемали дози от 60, 300 и 1500 mg/kg/ден по време на органогенезата. Тези дози са около 0,3 до 8 пъти по-високи от дневната доза при хора от 3600 mg в mg/m². Границите на безопасност са ограничени, за да се изключи риск от подобни ефекти при хора.

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
Лецитин от соево масло
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/алуминий.
Големини на опаковки: 20, 50, 100, 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090057

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

Дата на първо разрешаване: 23 Февруари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 30 Юли 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

