

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Габанал 300 mg твърди капсули
Gabanal 300 mg capsules, hard

Габанал 400 mg твърди капсули
Gabanal 400 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150423/24
Разрешение №	ВЕИМА/МР-48553-7
Одобрение №	13-11-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула от 300 mg съдържа 300 mg габапентин (gabapentin).
Всяка твърда капсула от 400 mg съдържа 400 mg габапентин (gabapentin).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула от 300 mg съдържа 67.50 mg лактоза, безводна.

Всяка твърда капсула от 400 mg съдържа 90.00 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Габанал 300 mg твърди капсули

Твърди желатинови *cap-snap* капсули размер 1, с жълто непрозрачно тяло и капаче, напълнени с бял прах.

Габанал 400 mg твърди капсули

Твърди желатинови *cap-snap* капсули размер 0, с оранжево непрозрачно тяло и капаче, напълнени с бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин 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 точка 5.1).

Габапентин 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

Габапентин е показан за лечение на периферна невропатна болка, като болестна лицевина невропатия и след херпесна невралгия при възрастни.



4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

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

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

Прекратяване на лечението с Габанал

Съобразно настоящите клинични практики, ако лечението с габапентин трябва да се прекрати, препоръчително е това да стане постепенно, за период от поне 1 седмица, независимо от показанието.

Епилепсия

Епилепсията обикновено изисква дългосрочно лечение. Дозата се определя от лекуващия лекар според индивидуалната поносимост и ефикасност.

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 (ТПД) в Ден 1. След това, базирайки се на индивидуалния отговор на пациента и неговата поносимост, дозата може да бъде повишена с по 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.

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 средства.



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 подходящо 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 ^a (mg/дневно)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a 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).

^b Да бъде приложена като 300 mg през ден.

^c При пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да бъде намалена пропорционално на креатининовия клирънс (например, пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min).



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 всяка 4-часова хемодиализа.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

Остър панкреатит

Ако пациент развие остър панкреатит при лечение с габапентин, трябва да се обсъди прекратяване на лечението (виж точка. 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 точка. 4.2).

Както при други антиепилептични лекарствени продукти, 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 антиепилептици 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.



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, едновременно 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.

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.

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.

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.

Лабораторни тестове

Фалшиво положителни резултати могат да бъдат получени при полуколичествено измерване 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.

Габанал твърди капсули съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбиционен 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.

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. 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 фенobarбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин.

Фармакокинетиката на габапентин при равновесно състояние е подобна при здрави доброволци и пациенти с епилепсия, приемащи антиепилептични лекарства.

Едновременното приложение на габапентин и орални 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

Бременност

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 уста, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба. Многокомпонентната антиепилептична лекарствена 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 детероден 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 гърчове, 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 забавянето в развитието е



причинено от генетични, социални фактори, майчината епилепсия или от антиепилептичното лечение.

Рискове свързани с габапентин

Няма достатъчно данни за употребата на габапентин при бременни.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 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.

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, 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.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Където нежеланата лекарствена реакция е наблюдавана с различна честота в клиничните проучвания, тя е записана с най-високата докладвана честота.

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

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

Инфекции и инфестации

Много чести: вирусни инфекции

Чести: пневмония, респираторни инфекции, инфекции на пикочните пътища, инфекции, отит на средното ухо

Нарушения на кръвта и лимфната система



Чести: левкопения
С неизвестна честота: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: алергични реакции (напр. уртикария)
С неизвестна честота: синдром на свръхчувствителност, системна реакция с променливо проявяване включваща треска, обрив, лимфаденопатия, еозинофилия и понякога други признаци и симптоми, анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, повишен апетит

Психични нарушения

Чести: враждебност, обърканост и емоционална нестабилност, депресия, безпокойство, нервност, абнормни мисли
Нечести: ажитация
С неизвестна честота: халюцинации

Нарушения на нервната система

Много чести: сомнолентност, замаяност, атаксия
Чести: конвулсии, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезии, хипестезии, координационни нарушения, нистагъм, повишени, намалени или липсващи рефлексии
Нечести: хипокинезия
С неизвестна честота: други двигателни нарушения (например хореоатетози, дискинезии, дистонии)

Нарушения на очите

Чести: нарушения на зрението, като амблиопия, диплопия

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: вертиго
С неизвестна честота: тинитус

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, констипация, сухота в устата или гърлото, метеоризъм
Нечести: дисфагия
С неизвестна честота: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатит, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Чести: лицев едем, пурпура, най-често описвана като одрасквания при физическа травма, обрив, сърбеж, акне
С неизвестна честота: *синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеция, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (вж. точка 4.4).*

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Чести: артралгия, миалгия, болка в гърба, спазми

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*

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: умора, треска

Чести: периферен или генерализиран оток, абнормна походка, астения, болка, неразположение, грипоподобен синдром

Нечести: генерализиран оток

С неизвестна честота: *реакции при спиране на лечението (най-често безпокойство, безсъние, гадене, болки, потене), гръдна болка*

Внезапни, неочаквани смъртни случаи са докладвани, при които не е намерена причинна връзка с лечението с габапентин.

Изследвания

Чести: намален брой бели кръвни клетки, покачване на телло

Нечести: повишени стойности на чернодробните функционални тестове СГОТ (АСАТ), СГИТ (АЛАТ) и билирубин

С неизвестна честота: *флуктуации в нивото на кръвната глюкоза при пациенти с диабет, повишени чернодробни проби*

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: инцидентно нараняване, фрактура, абразия

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

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

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана остра, животозастрашаваща токсичност при свръхдози 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.

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

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

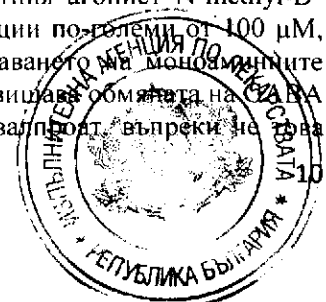
Точният механизъм на действие на габапентин не е известен.

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 трансминазата, 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 алфа₂-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_A, GABA_B, 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 върхува 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 ($\geq 50\%$ подобрени) от лечението на възрастова МПТТ* 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 проучването лечение, които също имат и подходящи за оценка гърчови дневници, налични за 28 дни по време на изходната и двойно-сляпата фаза.

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 $\mu\text{g/ml}$ и 20 $\mu\text{g/ml}$ 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	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) ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)	24.8	(24)	34.5	(34)		



Ae% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)
---------	----	----	------	------	------	------

$C_{\max}$ = Максимална равновесна плазмена концентрация

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

$T_{1/2}$ = 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 старческа 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 точка 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.

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 по-големи от 5 години

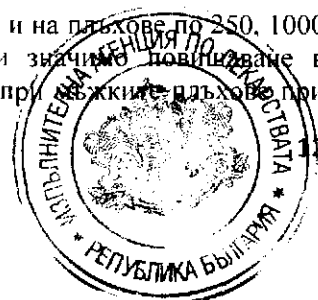
Линейност/нелинейност

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 $T_{1/2}$), 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 плъховете 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/m² 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 mg/m² 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 mg/kg/дневно по време на органогенезата и при плъхове, на които са давани 500, 1000 или 2000 mg/kg преди и по време на чифтосването и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти дозата при хора от 3600 mg на база mg/m² телесна повърхност.

Не са наблюдавани ефекти при бременни мишки, на които са давани 500 mg/kg/дневно (приблизително 1/2 от дневната доза при хора на база mg/m² телесна повърхност).

Повишена честота на хидроуретер и/или хидронефроза са наблюдавани при плъхове, на които са давани 2000 mg/kg/дневно, в общо проучване на фертилитета и репродуктивността, 1500 mg/kg/дневно в тератологично проучване и 500, 1000 и 2000 mg/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 mg на база mg/m² телесна повърхност.

В тератологично проучване при зайци е наблюдавана повишена честота на постимплантационна фетална загуба, при дози от 60, 300 и 1500 mg/kg/дневно по време на органогенезата. Тези дози са приблизително 1/4 до 8 пъти дневната доза при хора от 3600 mg на база mg/m² телесна повърхност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата:

Лактоза, безводна

Царевично нишесте

Талк



Капсулна обвивка (размер 1 за 300 mg капсули):

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Капсулна обвивка (размер 0 за 400 mg капсули)

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 (три) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-алуминиев блистер

Опаковки от 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

300 mg: 20150423

400 mg: 20150424

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

09.12.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

