

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Gordius 300, 400 mg capsules

Гордиус 300, 400 mg капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gordius 300 mg hard capsules
Gordius 400 mg hard capsules

Гордиус 300 mg твърди капсули
Гордиус 400 mg твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5305-5306/01.04.09
Одобрено:	31/10.02.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Всяка 300 mg твърда капсула съдържа 66,42 mg лактоза (като монохидрат).
Всяка 400 mg твърда капсула съдържа 88,56 mg лактоза (като монохидрат).

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Белият или почти бял гранулиран прах е поставен в твърди желатинови капсули, чиято горна част е червена, а долната част е жълта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин е показан като допълнителна терапия при лечение на парциални пристъпи с и без вторична генерализация при възрастни и деца на възраст над 3 години (вж. раздел 5.1)
Габапентин е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с и без вторична генерализация при възрастни и подрастващи на възраст над 12 години.

Лечение на периферна невропатна болка:

Габапентин е показан за лечение на периферна невропатна болка, като болезнена диабетна невропатия и пост-херпесна невралгия при пациенти над 18 годишна възраст.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Габапентин може да бъде приеман на гладно или с храна и капсулите трябва да се поглъщат цели с достатъчно течност (напр. чаша вода).

Титриращата схема за започване на лечението за всички показания, която се препоръчва при възрастни и подрастващи на възраст над 12 години, е описана в Приложение 2.



Инструкциите за дозиране при деца под 12 годишна възраст са описани в отделна глава в този раздел.

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

Епилепсия

Епилепсията обичайно изисква дългосрочно лечение. Дозата се определя от лекуващия лекар съгласно индивидуалната поносимост и ефикасност. Когато, според решението на лекаря, има необходимост от намаляване на дозата, преустановяване на лечението или заместване с други лекарствени средства, това трябва да се осъществи постепенно за срок от минимум една седмица.

Възрастни и подрастващи :

В клиничните проучвания, ефективният дозов диапазон е 900 до 3600 mg/дневно. Лечението може да започне с титриране на дозата както е описано в Таблица 1 или с приложение на 300 mg три пъти дневно (ТПД) в Ден 1^{ви}. След това, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде повишавана допълнително с покачвания от 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максимална доза 3600 mg/дневно. При отделни пациенти може да е подходящо по-бавно титриране на дозата. Минималното време за достигане на доза 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е две седмици и за достигане на 3600 mg/дневно е три седмици.

Дози до 4800 mg/дневно се понасят добре в дългосрочни отворени клинични проучвания. Общата дневна доза трябва да се раздели в три отделни приема, максималният интервал между отделните приеми не трябва да надхвърля 12 часа, за да се избегне появата на припадъци.

Деца на възраст над 3 години:

Началната доза трябва да е в диапазона от 10 до 15 mg/kg/ден и ефективната доза се достига с титриране за период от средно три дни. Ефективната доза на габапентин при деца на възраст над 3 години е 25 до 35 mg/kg/ден. В дългосрочно клинично проучване дози до 50 mg/kg/ден са понасяни добре. Общата дневна доза трябва да се раздели в три отделни приема, като максималният интервал между отделните приеми не трябва да надвишава 12 часа.

За оптимизиране на лечението с габапентин не е необходимо мониториране на плазмените му концентрации. Освен това, габапентин може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарствени средства без опасение за промяна в плазмените концентрации на габапентин или серумните концентрации на другите антиепилептици.

Периферна невропатна болка

Възрастни

Лечението може да започне с титриране на дозата както е посочено в Таблица 1.



възможност е началната доза от 900 mg/дневно да се раздели в три отделни приема. След това, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента и поносимостта, дозата може да бъде повишавана допълнително с покачвания от 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максимална доза 3600 mg/дневно. При отделни пациенти може да е подходящо по-бавно титриране на дозата. Минималното време за достигане на доза 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е две седмици и за достигане на 3600 mg/дневно е три седмици.

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

Инструкция за всички показания

При пациенти в увредено общо състояние, напр. ниска телесна маса, след органна трансплантация и т.н., дозата трябва да се титрира по-бавно, чрез по-ниски покачвания на дозите или чрез по-дълги интервали между отделните покачвания.

Приложение при пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

При пациентите в напреднала възраст може да е необходимо коригиране на дозата поради намаляване на бъбречната функция с възрастта (вж. Таблица 2). При пациентите в напреднала възраст може да се срещат по-често сомнолентност, периферни отоци и астения.

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане

При пациентите с увредена бъбречна функция и/или при провеждащи хемодиализа се препоръчва коригиране на дозата по начина описан в Таблица 2.

Таблица 2	
ДОЗА НА ГАБАПЕНТИН ПРИ ВЪЗРАСТНИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ	
Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза ^a (mg/ден)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

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

^b Да се прилагат 300 mg през ден.

^c За пациентите с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да се намалява пропорционално на креатининовия клирънс (напр., пациенти с креатининов клирънс 7.5 ml/min трябва да получат половината от дневната доза на пациентите с креатининов клирънс 15 ml/min).

Приложение при пациенти провеждащи хемодиализа



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

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

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при ламотрижин. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Ако в хода на лечение с габапентин настъпи остър панкреатит, трябва да се обсъди прекратяване на приема му (вж. раздел 4.8).

Въпреки, че няма данни за “рибаунд” пристъпи при лечение с габапентин, рязкото спиране на лечението с антиконвулсанти при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус (вж. раздел 4.2).

Както и при другите антиепилептични лекарствени средства, при някои пациенти може да настъпи повишаване честотата на пристъпите или поява на нови пристъпи при лечение с габапентин.

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

Габапентин не е ефективен срещу първични генерализирани пристъпи, като абсанси и при някои пациенти може да влоши тези пристъпи. Във връзка с това, габапентин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със смесени пристъпи включващи абсанси.

Не са провеждани систематични проучвания с габапентин при пациенти над 65 годишна възраст. В едно двойно-сляпо проучване при пациенти с невропатна болка, при пациентите над 65 годишна възраст се наблюдават сомнолентност, периферни отоци и по-висока честота в сравнение с по-младите пациенти. С изключение на тези данни,



клиничните изследвания в тази възрастова група не показват по-различен профил на нежелани лекарствени реакции от тези наблюдавани при по-млади пациенти.

Ефектът на дългосрочното (над 36 седмици) лечение с габапентин върху процеса на заучаване, интелигентността и развитието при децата и подрастващите не е достатъчно проучен. Ползите от продължителната терапия трябва да се преценят спрямо потенциалните рискове от лечението.

Лабораторни тестове

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

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

В проучване, обхващащо здрави доброволци (N=12), при приложението на 60 mg капсула морфин с контролирано освобождаване два часа преди да се приложи 600 mg габапентин, средната площ под кривата AUC на габапентин нараства с 44% в сравнение с габапентин приложен без морфин. Поради това, пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани за белези на подтискане на ЦНС, напр. сомнолентност и дозата на габапентин или морфин трябва да се намали по подходящ начин.

Не се наблюдава взаимодействие между габапентин и фенобарбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин.

Фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на габапентин е сходна при здрави лица и при пациенти с епилепсия, получаващи тези антиепилептични препарати.

Едновременното приложение на габапентин с перорални контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинил естрадиол не повлиява фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на нито един от компонентите.

Едновременното приложение 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 приема на антиациди.

Бъбречната екскреция на габапентин не се повлиява от пробеницид.

При едновременно приложение на габапентин с циметидин се наблюдава слабо намаляване на бъбречната екскреция на габапентин, което обаче няма клинично значение.

4.6. Бременост и кърмене

Риск свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени препарати като цяло



Рискът за вродени дефекти се покачва с фактор 2 – 3 в поколението на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени средства. Най-често съобщавани са разцепена устна, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. Множествената антиепилептична лекарствена терапия може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, затова е важно винаги когато е възможно да се прилага монотерапия. Жените, които има вероятност да забременеят или са с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани от специалист и когато жената планира бременност необходимостта от антиепилептична терапия трябва да се преразгледа. Антиепилептичната терапия не трябва да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до поява на пристъпи, което би могло да има сериозни последствия както за майката, така и за детето. Рядко се наблюдава изоставане в развитието на деца от майки с епилепсия. Не е възможно да се определи дали изоставането в развитието се дължи на генетични фактори, социални фактори, епилепсия у майката или на антиепилептичната терапия.

Риск свързан с габапентин

Няма достатъчно данни за употребата на габапентин при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Габапентин не трябва да се прилага при бременност, освен ако потенциалните ползи за майката явно превъзхождат потенциалния риск за плода.

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

Габапентин се екскретира в кърмата при хора. Тъй като ефектът върху кърмачето е неизвестен, приложението на габапентин при кърмещи майки трябва да става с повишено внимание. Габапентин трябва да се прилага при кърмене само, ако ползата отчетливо превишава риска.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции наблюдавани в клиничните проучвания, проведени при епилепсия (допълваща и монотерапия) и невропатна болка, са описани в общ списък по-долу по вид и честота (много чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100 < 1/10$), нечести ($\geq 1/1000 \leq 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000; \leq 1/1\ 000$). Когато е наблюдавана нежелана реакция с различна честота в различните клинични проучвания, тя е записвана с най-високата съобщена честота.

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



Инфекции и паразитози

Много чести: Вирусна инфекция

Чести: Пневмония, респираторна инфекция, инфекция на пикочните пътища, инфекция, отитис медиа

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Чести: левкопения

Редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (напр. уртикария)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, повишен апетит

Психични нарушения

Чести: враждебност, обърканост и емоционална лабилност, депресия, тревожност, нервност, анормални мисли

Редки: халюцинации

Нарушения на нервната система

Много чести: сомнолентност, замаяност, атаксия,

Чести: гърчове, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезии, хипестезии, нарушена координация, нистагъм, усилен, отслабени или липсващи рефлексии

Редки: двигателни нарушения (напр. хореоатетоза, дискинезия, дистония)

Нарушения на окото

Чести: зрителни нарушения като амблиопия, диплопия

Нарушения на ухото и вътрешното ухо

Чести: световъртеж

Редки: тинитус

Сърдечни нарушения

Редки: палпитации

Съдови нарушения

Чести: хипертония, вазодилатация

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, бронхит, фарингит, кашлица, ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: повръщане, гадене, проблеми със зъбите, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, запек, сухота в устата и гърлото, флатуленция

Редки: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



- Чести: лицев оток, пурпура, най-често описвана като натъртване след травма, обрив, сърбеж, акне
Редки: синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Чести: артралгия, миалгия, болка в гърба, тикове

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Чести: инконтиненция
Редки: остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

- Чести: импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Много чести: умора, висока температура
Чести: периферни или генерализирани отоци, нарушение в походката, астения, болка, физическо неразположение, грипоподобен синдром
Редки: реакции на прекъсване на лечението (най-вече тревожност, безсъние, гадене, болки, изпотяване), гръдна болка. Има съобщения за настъпване на внезапна смърт с неясна причина, при които причинната връзка с габапентин не е установена.

Изследвания

- Чести: намалени левкоцити (брой бели кръвни клетки), покачване на телесното тегло
Редки: флукуиране на стойностите на кръвната захар при пациенти с диабет, завишени стойности на чернодробните ензими

Наранявания и отравяния

- Чести: инцидентни наранявания, счупвания, охлузвания

Има съобщения за случаи на остър панкреатит при лечение с габапентин. Не е ясна причинната връзка с габапентин (вж. раздел 4.4).

Инфекции на дихателните пътища, отитис медиа, гърчове и бронхит са съобщавани само в клинични проучвания при деца. В клинични проучвания с деца често се съобщават агресивно поведение и хиперкинезии.

4.9. Предозиране

При предозиране с габапентин в дози до 49 g не е наблюдавана остра, животозастрашаваща токсичност. Симптомите на предозиране включват замаяност, двойно виждане, неясна реч, сънливост, летаргия и лека диария. Всички пациенти са се възстановили напълно след поддържащо лечение. Намалената абсорбция на габапентин при по-високите дози може да ограничи абсорбцията на лекарството при предозиране и по този начин се намалява токсичността при предозиране.

Въпреки, че габапентин може да се елиминира чрез хемодиализа, въпреки това обаче предхождащият опит, това обикновено не е необходимо. Въпреки това обаче



тежко бъбречно увреждане хемодиализата може да бъде показана.

Не е установена пероралната летална доза габапентин при мишки и плъхове, при които са прилагани високи дози от 8000 mg/kg. Бележите на остра токсичност при животни включват атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици АТС код: N03AX12

Точният механизъм на действие на габапентин не е известен. Габапентин е структурно свързан с невротрансмитера ГАМК (гама-аминомаслена киселина), но неговият механизъм на действие е различен от този на много други лекарства, които взаимодействат с ГАМК-синапсите, включително валпроат, барбитурати, бензодиазепини, ГАМК-трансаминазни инхибитори, инхибитори на захвата на ГАМК, ГАМК-агонисти и ГАМК-прекурсори. *In vitro* проучвания с габапентин, маркиран с радионуклид, набелязаха ново пептид-свързващо място в мозъка на плъхове, обхващащо неокортекса и хипокампуса, което може би е свързано с антиконвулсивната и аналгетична активност на габапентин и неговите структурни деривати. Свързващото място за габапентин е установено като $\alpha 2$ - δ субединицата на волтажните калциеви канали.

Габапентин в съответните клинични концентрации не се свързва с рецепторите на други често прилагани лекарства или невротрансмитерните рецептори в мозъка, включително ГАМК_A, ГАМК_B, бензодиазепин, глутамат, глицин или N-methyl-d-aspartate.

Габапентин не взаимодейства с натриевите канали *in vitro* и по този начин се различава от фенитоин и карбамазепин. Габапентин частично намалява отговора към агониста на глутамата N-methyl-d-aspartate (NMDA) при някои тестови системи *in vitro*, но само в концентрации, по-високи от 100 μ M, които не се достигат *in vivo*. Габапентин слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери *in vitro*. Приложението на габапентин при плъхове увеличава метаболизма на ГАМК в няколко региони на мозъка по начин, подобен на натриевия валпроат, но в различни мозъчни региони. Значимостта на тези разнообразни действия на габапентин към антиконвулсивния ефект трябва да бъде изяснена. При животни габапентин лесно преминава в мозъка и предотвратява пристъпи от максимален електрошок, от химични конвулсанти включително инхибитори на ГАМК- синтеза и при генетични модели на пристъпи.

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

Отговори ($\geq 50\%$ подобрени) според Лечението и Възрастта МПТ*			
Популация			
Възрастова категория	Плацебо	Габапентин	p-стойност



< 6 години	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 до 12 години	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Модифицираната предвидена за лечение популация е дефинирана като всички пациенти рандомизирани спрямо проучваното лекарство, които също така имат оценени дневници на припадъците достъпни за 28 дни както по време на основната така и по време на двойно-сляпата фаза.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Фармакокинетиката на габапентин не се повлиява от повтарящо се приложение. Въпреки, че плазмените концентрации на габапентин в клинични проучвания са между 2 µg/ml и 20 µg/ml, такива концентрации не са показателни за безопасността и ефикасността. Фармакокинетичните параметри са посочени в Таблица 3.

Таблица 3

Обобщение на средните (%CV) steady-state фармакокинетични параметри на габапентин след приложение на всеки осем часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
C _{max} (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t _{max} (ч)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T _{1/2} (ч)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC (0-8) µg•ч/ml	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
A _e % (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = Максимална steady state плазмена концентрация

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

T_{1/2} = Елиминационен полуживот

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

A_e% = Процент от екскретираната в урината непроменена доза от 0 до 8 часа след приема

NA = Не е налично

Разпределение

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и има обем на разпределение равен на 57.7 литра. При пациенти с епилепсия концентрациите на габапентин в цереброспиналната течност (ЦСТ) са приблизително 20% от съответните равновесни плазмени концентрации. Габапентин преминава в майчиното мляко на кърмещи жени.



Метаболизъм

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

Елиминиране

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

При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с нарушена бъбречна функция, плазменият клирънс на габапентин е намален. Константата на скоростта на елиминиране на габапентин, 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. раздел 4.2).

Фармакокинетиката на габапентин при деца е определена при 50 здрави индивида на възраст от 1 месец до 12 години. Като цяло плазмените концентрации на габапентин при деца > 5 годишна възраст са подобни на тези при възрастни, когато се дозират на принципа mg/kg.

Линейност/Нелинейност

Бионаличността на габапентин (процент на абсорбираната доза) се понижава с повишаване на дозата, което нарушава нелинейността на фармакокинетичните параметри, включващи параметър за бионаличност (F) напр. Ae%, CL/F, Vd/F. Фармакокинетиката на елиминиране (фармакокинетичните параметри, които не включват F като CLr и T1/2), се описват най-добре чрез линейна фармакокинетика. Steady state плазмените концентрации на габапентин са предвидими от данните за еднократна доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенност:

Габапентин е даван в храната на мишки в дози от 200, 600 и 2000 mg/kg т.т. дневно) и на плъхове в дози от 250, 1000 и 2000 mg/kg/дневно за период от 2 години. Статистически значимо повишаване на честотата на ацинарноклетъчни тумори на панкреаса е установено само при мъжките плъхове при най-високите дози. Максималните плазмени концентрации на лекарството при плъхове за дозата от 2000 mg/kg/дневно са 10 пъти по-високи, отколкото плазмените концентрации при хора при доза от 3600 mg/дневно. Ацинарноклетъчните тумори на панкреаса при мъжките плъхове са с ниска степен на малигненост, не повлияват преживяемостта, не метастазират или инвазират околните тъкани и са подобни на тези при контролните животни. Връзката на тези панкреасни ацинарноклетъчни тумори при мъжките плъхове с канцерогенния риск за човека е неясна.

Мутагенеза



Габапентин няма генотоксичен потенциал. Габапентин не проявява мутагенна активност *in vitro* при стандартните опити 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 се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове в дози до 2000 mg/kg (приблизително пет пъти максималната дневна доза за хора за mg/m²).

Тератогенеза

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

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

Не се наблюдават ефекти при бременни мишки, на които се прилага доза от 500 mg/kg/ден (приблизително 1/2 от дневната доза за хора за mg/m²).

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пълнеж: лактоза монохидрат
прежелатинирано нишесте
талк
магнезиев стеарат

Капсула: червен железен оксид (E 172)
жълт железен оксид (E 172)



титанов диоксид (Е 171)
желатин

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

50x/100x капсули са опаковани в прозрачни PVC/PVDC-ALU блистери.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
УНГАРИЯ

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gordius 300 mg capsules – 20050283/12.05.2006
Gordius 400 mg capsules – 20050284/12.05.2006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба на Гордиус капсули 300 mg и Гордиус капсули 400 mg: 12 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

