

Handwritten signature
29.09.2007

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ГАБОТОН 300 mg тврди капсули

ГАБОТОН 400 mg тврди капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една тврда капсула содржи 300mg габапентин.

Една тврда капсула содржи 400mg габапентин.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда

300mg капсула, тврда:

тврда, жолта непрозрачна желатинска капсула (големина 1)

400mg капсула, тврда:

тврда, кафена, непрозрачна желатинска капсула (големина 1)

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Епилепсија

Габапентин е индициран како дополнителна терапија при третманот на повремени напади со и без секундарна генерализација кај возрасни и деца над 6 години (види дел 5.1).

Габапентин е индициран како монотерапија при третман на ограничени напади со и без секундарна генерализација кај адолесценти од 12 години и повеќе.

Третман на периферна невропатска болка

Габапентин е индициран за третман на периферна невропатска болка каква што е таа при дијабетска невропатија и пост-херпетска невралгија кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За перорална употреба



Габотон капсулите се земаат цели, со доволно количество течности (пр. чаша со вода), пред или после јадење.

Сите индикации и шемата на дозирање при почеток на терапијата се дадени во Табела 1, која се препорачува кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и повеќе. Препораките за дозирање кај деца под 12 годишна возраст се дадени во посебен дополнителен дел.

Табела 1		
ТАБЕЛА ЗА ДОЗИРАЊЕ - ИНИЦИЈАЛНА ШЕМА		
Прв ден	Втор ден	Трет ден
300mg еднаш/ден	300mg два пати/ден	300mg три пати/ден

Епилепсија

Типично за епилепсијата е тоа што треба да се примени долготрајна терапија. Дозата ја одредува лекарот според индивидуалната подносливост и ефикасност. Тогаш кога, според проценката на клиничарот, има потреба од намалување на дозата, прекинување на терапијата, дополнување или замена со алтернативен препарат, истото треба да се направи постепено во тек на најмалку една недела.

Возрасни и адолесценти:

Во клиничките студии, ефикасното дозирање се движи во рамките од 900-3600 mg/ден. Терапијата може да започне со титрирање (одредување) на дозата како што е опишано во Табела 1, или пак, започнувајќи со доза од 300 mg три пати на ден (ТИД) во првиот ден. Понатаму, зависно од индивидуалниот одговор кај пациентот и подносливоста, дозата може да се зголемува за по 300mg/ден на секои два до три дена, се до постигнување на максималната доза од 3600mg ден. Најкусото време во кое смее да се достигне дозата од 1800mg на ден е една недела; за постигнување доза од 2400mg на ден се потребни две недели; а за постигнување на доза од 3600mg на ден се потребни три недели. Дози до максимум 4800mg/ден биле добро толерирани кај испитаниците вклучени во долготрајна отворена клиничка студија. Целосната дневна доза треба да се подели во три поединечни дози при што најдолгиот интервал помеѓу администрација на дозите не смее да е повеќе од 12 часа со цел да се спречат конвулзии.

Деца на возраст од 6 години и повеќе:

Почетната доза кај оваа група треба да се движи во границите од 10-15 mg/kg/ден, а ефективната тераписка доза се постигнува со постепено зголемување во периоди од по 3 дена. Ефективната доза на габапентин кај деца од 6 години и постари изнесува 25-35 mg/kg/ден. Дозите до 50 mg/kg/ден биле добро толерирани при долготрајни клинички студии.



Вкупната дневна доза треба да се подели во три поединечни дози, а максималниот интервал помеѓу дозите не смее да надминува 12 часа со цел да се избегнат евентуалните конвулзии.

Не е неопходно следењето на плазматската концентрација на габапентин при одредувањето на адекватната терапија со овој препарат. Габапентин може да се користи и во комбинација со други антиепилептични лекови без опасност од промена на неговата плазматска концентрација или серумската концентрација на другите употребени антиепилептици.

Периферна невропатска болка

Возрасни

Започнувањето на терапијата и одредувањето на дозите е опишано во Табела 1. Алтернативно, почетната доза од 900 mg/ден се дава преку три поединечни дози. Соодветно, врз база на индивидуалниот одговор и подносливоста кај секој пациент поединечно, дозата може да се зголемува за по 300 mg/ден, со интервално зголемување на секои 2-3 дена, се до достигнување на максималната доза од 3600mg/ден. Побавен ритам на зголемување на дозите од габапентин би било прифатливо само кај поединечни случаи (специфични пациенти). Најкусото време за постигнување доза од 1800 mg/ден е една недела, за постигнување на 2400 mg/ден потребен е период од вкупно две недели, а за постигнување на дози од 3600mg/ден вкупниот период изнесува 3 недели.

За третманот на периферната невропатска болка како што е болната дијабетична невропатија или пост-херпетичната невралгија, не биле спроведени клинички студии, при лекување со овој препарат во траење на повеќе од 5 месеци. Ако кај пациентот е потребно спроведување на третман подолг од 5 месеци, а причина за истиот е периферната невропатска болка, тогаш лекарот кој е одговорен за лекувањето треба да ја процени клиничката состојба на пациентот и да ја одреди и дефинира потребата за дополнителна терапија.

Препораки за употреба на лекот во сите индикации

Кај пациенти со нарушена општа здравствена состојба како: мала телесна тежина, после трансплантација на орган и т.н., дозата треба да се зголемува побавно, или преку употреба на помали дози при покачувањето на вкупната дневна доза (помала градација на дози) или со продолжување на временските интервали помеѓу секое последователно зголемување на дозата (побавна градација).

Употреба кај постари пациенти (над 65 годишна возраст)

Кај постарите пациенти треба да се земе во предвид и намалување на дневните дози поради намалената бубрежна функција која се должи на



возраста (видете Табела 2). Поспаност, периферни отоци или астенија (мускулна слабост) можат почесто да се јават кај постарите пациенти.

Употреба кај пациенти со бубрежна слабост

Кај пациентите со намалена бубрежна функција се препорачува примена на соодветно дозирање опишано во табела 2, а истото се однесува и за пациенти кои се на хемодијализа. Габапентин во форма на капсули од 100mg може да се употреби за полесно приспособување на соодветните дози според препораките кај пациентите со бубрежна инсуфициенција.

Табела 2	
ДОЗИРАЊЕ НА ГАБАПЕНТИН КАЈ ВОЗРАСНИ СПОРЕД БУБРЕЖНАТА ФУНКЦИЈА	
клиренс на креатинин (ml/min)	Вкупна 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 Вкупната дневна доза треба да се даде во три поединечни дози. Намалените дози се препорачуваат кај пациентите со бубрежна слабост (кај оние со клиренс на креатинин <75 ml/min).

^b Се дава по 300mg секој втор ден.

^c Кај пациенти со клиренс на креатинин <15 ml/мин, дневната доза треба да се намали соодветно на клиренсот на креатинин (пример-пациенти со клиренс на креатинин од 7,5 мл/мин треба да примаат половина од дневната доза кај пациентите со клиренс на креатинин од 15 ml/мин).

Употреба кај пациенти кои на хемодијализа

Кај анурични пациенти кои се на хемодијализа, а кои претходно никогаш не примале габапентин, се препорачува почетна доза од 300-400mg која се зголемува за 200-300mg габапентин на секои 4 часа од хемодијализата. Во деновите кога пациентите не се на хемодијализа терапијата со габапентин воопшто не се спроведува.

Кај пациенти со бубрежна болест кои се на хемодијализа, утврдената терапевтска доза со габапентин треба да се базира на препораките дадени во Табела 2. Како дополнување на утврдените дози, се препорачува зголемување на утврдената доза за по 200-300mg на секои 4 часа во тек на хемодијализата.

4.3. Контраиндикации

Преосетливоста на активната супстанца или на било која од помошните супстанции.



4.4. Посебни предупредувања и мерка на претпазливост

Самоубиствени идеи и однесување биле пријавени кај пациенти третирани со антиепилептици во неколку индикации. Мета анализите од рандомизирани плацебо контролирани студии на антиепилептични лекови исто така покажале мало зголемување на ризикот од самоубиствени идеи и однесување. Механизмот на ваквиот ризик не е познат, а расположивите податоци не ја исклучуваат можноста од зголемен ризик при употреба на габапентин. Поради тоа пациентите треба да се следат за појава на знаци за самоубиствени идеи и однесување и да се воведат соодветен медицински третман. Пациентите (и лицата кои се грижата за нив) треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку се појават знаци за самоубиствени идеи или однесување.

Доколку кај пациент кој е на терапија со габапентин дојде до развој на акутен панкреатит, треба да се размисли за прекин на терапијата со габапентин (видете дел 4.8).

Иако нема јасни докази за повторување на нападите при терапија со габапентин, наглиот прекин на терапијата со антиконвулзиви кај епилептичните пациенти може да промовира статус епилептикус (видете дел 4.2).

Како и при употребата на други антиепилептични лекови, кај некои пациенти можна е појава на зачестени напади или пак појава на напади со видоизменет квалитет во текот на терапијата со габапентин.

Како и при другите антиепилептици, обидите да се намали повремениот давање на антиепилептици при третманот на рефрактерните пациенти кои се третирани со повеќе од еден антиепилептик, се покажале како неуспешни и при обидот да се воведат габапентинот како монотерапија.

Габапентинот не се покажал ефикасен при третманот на примарни генерализирани напади, па дури може и да ја влоши тежината на нападите кај некои пациенти. Затоа, габапентин треба да се употребува со голема претпазливост кај пациенти со мешан тип на напади кои ги вклучуваат и оние на отсуност.

Не се спроведени системски студии со габапентин кај групата на пациенти од 65 и над 65 годишна возраст. Во една двојно слепо испитување со примена на габапентин, кај пациенти со невропатска болка, сомноленција, периферен едем и астенија, тегобите се појавувале во нешто поголем процент кај пациенти над 65 години отколку кај помладите. И покрај овие забелешки, клиничките студии на оваа возрасна група не покажале отстапки во ефектот при третманот помеѓу повозрасната група и групата на помлади пациенти.



Ефектите од долготрајната (подолга од 36 недели) терапија со габапентин, врз развојот на интелигенцијата, процесот на учењето и вкупниот интелектуален развој кај децата и адолесцентите сè уште не е доволно проучена преку соодветни студии. Со таа цел во иднина мора да се спроведат соодветни испитувања што се однесуваат на оваа возрасна група во однос на потенцијалните ризици од спроведената терапија.

Лабораториски тестови

Можно е добивање на лажно позитивни резултати во семи-квантитативните одредувања на вкупните белковини во урината (одредување со стикови). За да се избегнат грешки, се препорачува проверка на позитивните стик тестови со други методи базирани на различни аналитички принципи (каков што е тестот на Биурет, турбидиметрискиот тест и т.н.) или истите тестирања да се употребуваат во самиот почеток.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Во студија со здрави доброволци (N=12), при администрација на капсули со контролирано ослободување на 60 mg морфин 2 часа пред администрацијата на капсулата од 600 mg габапентин, било забележано зголемување на AUC за 44%, во споредба со AUC на габапентин кој е даден пред морфинот. Затоа, треба внимателно да се следат знаците од ЦНС (како депресија, сомнолентност), со цел соодветно да се намали дозата на габапентин или морфин.

Не е забележана интеракција помеѓу габапентин и фенобарбитурати, фенитоин, валпроична киселина или карбамазепин.

Фармакокинетските карактеристики на габапентин не покажуваат разлики помеѓу здравите субјекти и пациентите со епилепсија.

Истовремената примена на габапентин и оралните контрацептиви кои содржат норетиндрон и/или етинил естрадиол, не покажуваат взаемно влијание во фармакокинетиката на било која од компонентите.

Истовремената примена на габапентин со антациди кои содржат алуминиум и магнезиум, ја намалува активноста на габапентин до 24%. Заради ова терапијата со габапентин треба да се земе најмалку 2 часа после давањето на антацид.

Бубрежната екскреција на габапентин е непроменлива при давање на пробенецид.



Слабо намалување на бубрежната екскреција на габапентин е забележана при истовремена примена на циметидин, но тоа не се смета дека е од некое особено клиничко значење.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Општ преглед на ризиците поврзани со епилепсијата и антиепилептичните лекови

Ризикот од вродени деформитети е 2-3 пати поголем кај новородените од мајки кои биле третирани со антиепилептични лекови. Најчесто забележана аномалија е зајачка уста, кардиоваскуларни малформации и дефекти на нервниот систем. Мултипната антиепилептична терапија почесто може да биде поврзана со висок ризик од појава и развој на вродени малформации отколку при појавата на истите при монотерапија. Затоа, се истакнува предноста на монотерапијата кај пациентите секогаш кога е таа возможна. Од особена важност е да се спроведе советување и запознавање со сите можни ризици кај жените кои имаат намера да забременат, и кај оние кои потенцијално би можеле да забременат, со цел за проверка и рационализација на анти-епилептичниот третман. Особено ова се однесува на жени со епилепсија кои планираат наскоро да забременат. Во никој случај не смее да се спроведе нагло прекинување на анти-епилептичната терапија бидејќи наглото исклучување на терапијата со сигурност ќе ги влоши нападите што е од особена опасност како за мајката така и за плодот. Ретко се забележуваат доцнења во развојот кај децата чии мајки имаат епилепсија. Не е можно со сигурност да се одреди дали пречките во развој се предизвикани од генетски, социјални фактори, самата епилептична болест на мајката или од примената на анти-епилептична терапија.

Ризици поврзани со габапентин

Сеуште нема веродостојни податоци за влијанието на габапентин кога тој се употребува кај бремени жени.

Студиите спроведени врз лабораториски животни покажале дека габапентин има репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалната опасност кај луѓето е непозната. Габапентин смее да се употребува во тек на бременоста само тогаш кога ќе се процени дека потенцијалната корист за мајката од оваа терапија јасно го надминува и оправдува потенцијалниот ризик за плодот.

Сеуште неможат да се донесат крајни заклучоци кои се однесуваат на поврзаноста на конгениталните малформации со спроведената терапија со габапентин кај жените во текот на бременоста.

Габапентин се излучува преку мајчиното млеко. Посебно внимание треба да се обрати тогаш кога лекот се дава на мајки што дојат, иако, засега, не се јасно дефинирани несаканите дејства кои лекот може да ги предизвика кај



доенчето. Во секој случај, габапентин смее да се употребува кај мајки кои дојат само исклучиво ако се процени дека ползата од терапијата многукратно го надминува ризикот од примената на лекот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Габапентинот може да има слаб или умерен ефект врз способноста за возење и при ракувањето со машини. Поради ефектот на габапентинот на централниот нервен систем, при негова употреба можна е појава на поспаност, вртоглавица или други слични симптоми. Иако овие несакани дејства по правило се со слаб или умерен карактер, секогаш треба да се има во предвид ризикот кој постои. Особена претпазливост треба да се има при почетокот на терапијата и во периодот по зголемување на дозата.

4.8 Несакани дејства

Дадени се сите можни несакани дејства кои се забележани при клиничките студии спроведени кај пациенти со епилепсија без оглед на тоа дали била применета моно или мултипна анти-епилептична терапија. Освен наведувањето на несаканите дејства прикажана е и честотата на нивното појавување: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$); непознати (не се забележани од добиените податоци). Во случаите кога несаканото дејство е забележано со различна фреквенција (честота на појава), при клиничките студии, секогаш е нотирана највисоката забележана фреквенција.

Во секоја од наведените групи на честота на појава, несаканите дејства се прикажани и подредени по принцип на намалување на нивната сериозност.

Инфекции и инфестации

Многу чести: вирусни инфекции

Чести: пневмония, инфекции на дишни патишта, инфекции на уринарен тракт, воспаление на средното уво

Пореметувања на крвта и лимфатичниот систем

Честа: леукопенија

Ретка: тромбоцитопенија

Пореметување на имунолошкиот систем

Ретки: алергиски реакции (уртикарија)

Пореметувања на исхраната и метаболизмот

Чести: анорексија, зголемување на апетитот



Психијатриски пореметувања

Чести: негативистички став (непријателство), конфузност и емоционална нестабилност, депресија, анксиозност, нервоза, пореметување во размислувањето

Ретки: халуцинации

Пореметувања на нервниот систем

Многу чести: поспаност, умор и вртоглавица и атаксија (пореметување на одот)

Чести: конвулзии, хиперкинезија, дизартрија (пореметување во говорот), амнезија, тремор, инсомнија, главоболка, парестезии, хиперестезии, пореметување на координацијата, нистагмус, зголемени, намалени или отсатни рефлексии

Ретко: пореметување во движењата (хореоатетоза, дискинезија, дистонија)

Пореметувања на видот

Чести: амблиопија, диплопија

Пореметувања на слухот и ушниот лавиринт

Чести: вертиго (вртоглавица)

Ретки: тинитус (сунење во ушите)

Срцеви пореметувања

Ретки: палпитации (срцебиење)

Пореметување на крвните садови

Чести: хипертензија, вазодилатација

Пореметување во дишењето, градниот кош и медиастиnumот

Чести: диспнеа, бронхитис, фарингитис, кашлица, ринитис

Пореметување на гастроинтестиналниот систем

Чести: повраќање, гадење, пореметување во забалото, воспаление на непцата, дијареа, стомачна болка, диспепсија, констипација, суво грло и уста, флатуленција

Ретки: панкреатитис

Пореметување на црниот дроб и жолчката

Ретки: хепатитис, жолтица

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

Чести: едем на лицето, црвенило најчесто опишано како гребнатини предизвикани од физичка траума, исип, чешање, акни

Ретки: Стивен-Џонсонов синдром, ангиоедем, еритема мултиформе, алопеција



Пореметувања на мускулите, скелетниот систем и сврзното ткиво
Чести: артралгија, мијалгија, болки во грбот, грчеви во мускулите

Бубрежни и уринарни пореметувања

Чести: инконтиненција

Ретки: акутна бубрежна слабост

Пореметувања во репродуктивниот систем и градите

Честа: импотенција

Општи пореметувања и негативни ефекти на терапијата

Многу чести: замор, температура

Чести: периферни и генерализирани отоци, пореметувања во одот, астенија, болки, силна малаксалост, грипозен синдром

Ретки: пореметувања во однесувањето (анксиозност, инсомнија, гадење, болки, потење), болки во градите. Ненадејна необјаснета смрт е рапортирана во случаите при кои не е евидентирана директна причинско последична поврзаност со терапијата со габапентин.

Испедувања (лабораториски анализи)

Чести: намален број на бели крвни клетки, зголемување на телесната тежина

Ретки: осцилации во нивото на шеќер во крвта кај пациенти со дијабет, зголемен индекс на функционалните тестови на црниот дроб.

Повреди и труења

Чести: несакани повреди, скршеници, гребнатини.

Забележани се случаи на развој на акутен панкреатит при третманот со габапентин.

Не е со сигурност утврдено дали причината за појавата на панкреатит е габапентинот (видете дел 4.4)

Инфекции на дишните патишта, воспаление на средното уво, силна кашлица и бронхит се забележани при клиничките студии спроведени на деца. Дополнително, често е забележано агресивно однесување и преголема физичка активност (хиперкинетичност) кај децата.

4.9 Предозирање

Акутно, животнo-загрозувачко труење со габапентин до сега не било забележано, дури ни при примена на прекумерни дози до 49 g. Симптомите на предозираност вклучуваат вртоглавица, двојно гледање, неразбирлив говор, силна поспаност во текот на денот, летаргија (крајна незаинтересираност) и слаба дијареа. Сите пациенти целосно се опоравуваат со соодветна нега. Намалената апсорпција на габапентин при повисоки дози може и да ја ограничи самата апсорпција на препаратот тогаш кога е тој земен



во прекумерна доза, и последователно, изразито да го намали токсичниот ефект при прекумерното дозирање.

Иако габапентинот може да се елиминира од крвта по пат на хемодијализа, ваквиот начин на елиминација, според досегашното искуство, не се препорачува. Кај пациенти со потешки форми на бубрежно оштетување, хемодијализата при предозирање би можела да се примени.

Летална доза на габапентин земена перорално сèуште не е утврдена во испитувања изведени на глупци и стаорци, иако биле применети дози и до 8000mg/kg. Знаците за акутно труење кај животните вклучуваат атаксија, птоза, намалена активност или силна возбуденост како и проблеми со дишењето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: други антиепилептици АТС код: N03AX12

Прецизниот механизам на дејство на габапентин е сèуште непознат. Габапентин е структурално поврзан со невротрансмитерот GABA (гама-аминобутерична киселина) но, нејзиниот механизам на дејство е различен од тој на неколку други активни супстанции кои можат да реагираат со габа синапсите, како: валпроат, барбитурати, бензодијазепини, GABA трансaminaзни инхибитори, инхибитори на GABA активаторите, GABA агонисти и GABA пред-лекови. Ин витро студиите со радиоактивно обележан габапентин покажале нов начин на пептидно врзување во мозочното ткиво на стаорците на ниво на неокортекс и хипокампус. Ова би можело да се должи на анти-конвулзивната и аналгетската активност на габапентинот и неговите структурни деривати. Идентификуваното место на врзување на габапентин е на ниво алфа-2-делта субединица на портите кои ги поврзуваат калциумовите канали.

Доколку е применет во вообичаените дози за употреба во клиничката пракса, габапентинот не се врзува со други лекови или невротрансмитерни рецептори на мозокот вклучително GABAA, GABAB, бензодијазепини, глутамат, глицин или N-метил-d-аспартатните рецептори.

Габапентин не влегува во интеракција со натриумските канали ин витро по што се разликува од фенитоин и карбамазепин. Габапентинот делумно го намалува одговорот на глутамат агонистот N-метил-d-аспартат (NMDA) забележано при системските тестирања ин витро. Но, оваа појава се забележува само при примена на концентрации поголеми од 100 μM (ин витро), дози кои се далеку од оние кои се применуваат ин vivo. Габапентин



лесно го намалува ослободувањето на моноаминските невротрансмитери ин витро. Кога се дава кај стаорци, габапентинот го зголемува преобразувањето на GABA во одредени зони на мозокот на начин сличен на оној на натриум валпроат (иако вториот делува во други мозочни подрачја). Сите досега набројани карактеристики на габапентин, што се однесува на антиконвулзивниот ефект, треба да се доиспитаат и целосно да се утврдат. Кога се дава на животни, габапентин целосно навлегува во мозочното ткиво со последователен ефект на целосно спречување на конвулзивни напади дури и при примена на максимални електро-шокови, при давање на хемиски конвулзивни средства (вклучително и инхибиторите на GABA синтезата) и кај вродените конвулзивни напади.

Клиничките испитувања спроведени на деца од 3-12 годишна возраст со анамнеза на ограничени напади, покажале бројни но, не и статистички сигнификантни разлики во 50% од испитаниците при третманот на групата деца третирана со габапентин и онаа третирана со плацебо. Дополнителните анализи спроведени на групи деца 3-5 и 6-12 години исто така не покажале сигнификантни статистички разлики. Податоците од дополнителните анализи се прикажани на табелата:

Одговор ($\geq 50\%$ подобрувања) при третман и Age MITT* популација			
Возрасна категорија	Плацебо	Габапентин	P-Вредност
< 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

*Корекциите на терапијата со цел нејзино подобрување биле дефинирани врз база на регистрираните податоци (при контролирана студија) кај деца, проценувајќи ги нападите, истовремено регистрирани во тек на 28 дена, во тек на основната и двојно-слепата фаза.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

Највисоката концентрација во плазмата на габапентин при перорално давање на лекот е забележано во тек на 2-3 часа. Биорасположивоста (абсорбиралиот дел од дадената доза) на габапентин се намалува при зголемување на дадената доза на габапентин. Апсолутната биорасположивост на габапентин при примена на капсули кои содржат 300мг габапентин е приближно 60%. Храната, вклучително и високо



масната исхрана, нема клинички сигнификантен ефект врз фармакокинетиката на габапентин.

Фармакокинетиката на габапентин не се менува при примена на повеќекратни дози. Иако концентрацијата во плазмата на габапентин главно се движела помеѓу 2 $\mu\text{g/ml}$ и 20 $\mu\text{g/ml}$ во клиничките студии, таквите концентрации не биле решавачки фактор по однос на безбедноста и ефикасноста на лекот. Фармакокинетските параметри се дадени на Табела 3.

Табела 3
Преглед на вредностите на габапентин во студијата (%CV) при фармакокинетската студија (препаратот е даван на секои 8 часа)

Фармакокинетски својства	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Просек	%CV	Просек	%CV	Просек	%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)
Ae% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

$C_{\max}$ = Максимална концентрација во плазмата во т.н. „steady state“ состојба

$t_{\max}$ = Време за $C_{\max}$

$T_{1/2}$ = Полуживот на елиминација

AUC(0-8) = Концентрациска крива оформена при земање на примероци на плазма од 0-8 часа после давање на дозата при „steady state“ состојба

Ae% = Процентуален дел на дозата која се излучува непроменета преку урината во период од 0-8 часа после давањето на дозата

NA (not available)= Недостапни податоци

Дистрибуција

Габапентин не се врзува за плазмтските протеини, а волуменот на дистрибуција изнесува 57,7 литри. Кај пациентите со епилепсија, концентрацијата на габапентин во цереброспиналната течност (CSF) е околу 20% од концентрација на препаратот во плазмата. Габапентин е присутен и во млекото на мајките кои дојат.



Метаболизам

Нема јасни податоци за метаболизмот на габапентин кај луѓето. Габапентин не ја поттикнува функцијата на оксидазите на црниот дроб кои вообичаено се активирани при метаболизмот на лековите.

Елиминација

Габапентин исклучиво се елиминира преку бубрежната екскреција т.е. урината. Полувремето на елиминација на габапентин преку урината е од 5-7 часа, независно од применетата доза.

Кај постарите пациенти и пациенти со нарушена бубрежна функција клиренсот на габапентин е намален. Клиренсот на плазмата и бубрежниот клиренс на габапентин се директно пропорционални на клиренсот на креатининот.

Најбрзата елиминација на габапентинот од плазма е со примена на хемодијализа. Одредување на соодветната доза кај пациенти со нарушена бубрежна функција и оние кои се на хемодијализа се дадени во делот 4.2.

Фармакокинетските својства на габапентин кај деца се одредени при тестирање на група од 50 здрави деца на возраст од 1 месец до 12 години. Како заклучок може да се каже дека плазматските концентрациите на габапентин кај деца постари од 5 години се идентични со оние кај возрасните при дозирањето на лекот врз база на критериумот мг/кг/ телесна тежина.

Линеарност/Не-линеарност

Биорасположивоста на габапентин (апсорбираната доза) се намалува како што се зголемува перорално дадената доза на габапентин - не-линеарност на фармакокинетските параметри кои ги вклучуваат следните параметри (F) како и Aе%, CL/F, Vd/F. Елиминациските фармакокинетски параметри (фармакокинетски параметри кои не го вклучуваат F) како што се CLr и T1/2 најдобро се прикажуваат преку линеарната фармакокинетика. Измерените плазма-концентрации на габапентин соодветствувале на евидентираните параметри при примена на еднократна доза на лекот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Канцерогеност

Изведена е студија со примена на габапентин на глупци во дози од 200, 600 и 2000 mg/kg/ден и стаорци во доза од 250, 1000 и 2000 mg/kg/ден во тек на две години. Забележително покачување на појавата на тумори кои



потекнуваат од жлезденото ткиво на панкреасот е забележано кај мажјаците стаорци третирани со највисоките дози. Највисоката концентрација во плазмата која била забележана кај стаорците при примена на дози од 2000 mg/kg/ден била 10 пати поголема од концентрацијата во плазмата регистрирана кај луѓето на кои им е дадена доза од 3600 mg/ден. Панкреатичните тумори кај мажјаците- стаорци се со низок степен на малигност, и не влијаеле на преживувањето на единките, без појава на метастази ниту инвазивност кон околното ткиво и органи. Важноста на ова откритие што се однесува до потенцијалниот канцероген ефект на габапентинот кај луѓето сèуште е нејасна.

Мутагеност

Габапентинот не пројавува генотоксичен потенцијал. Не се регистрирани мутагени ефекти кај ин витро испитувања на бактерии или на мамални клетки. Габапентин не предизвикува структурни хромозомски аберации во ин vivo и ин витро услови. Исто така не е забележана индукција на микронуклеусни формации во коскената срцевина на заморци.

Влијание на плодноста

Не се забележани никакви ефекти врз плодноста или репродуктивниот потенцијал, кај стаорци, третирани со дози до 2000 mg/kg, што е доза 5 пати поголема од максималната дневна доза предвидена за примена во хуманата популација (дозата се одредува врз база на mg/m² од телесната површина).

Тератогеност

Габапентин не ја зголемува инциденцата на малформации (споредено со контролната група која не била третирана со габапентин), помеѓу новородените глвци (со примена на 50 пати), стаорци (со примена на 30 пати) и зајаци (со примена на 25 пати) поголеми дози од максималните дози предвидени за примена кај хуманата популација од 3600mg (наведените дози дадени кај глодарите се 4, 5 и 8 пати поголеми од дозата која се дава на луѓето, а се одредува врз база на mg/m² телесна тежина).

Габапентин предизвикува одложена осификација на скелетот, рбетниот столб, предните екстремитети и задните екстремитети кај глодарите, што јасно се забележува во забавување на растот на фетусите. Овие ефекти се појавуваат тогаш кога глвците во фаза на гетсација добиваат перорална доза од 1000-3000 mg/kg/ден во тек на органогенезата; кај стаорците дозите се 500, 1000 и 2000 mg/kg дадени пред и за време на парењето како и во текот на бременоста. Дадените дози се околу 1-5 пати поголеми од дозата применета кај луѓето од 3600mg одредена врз база на mg/m² телесна површина.



Не биле забележани никакви отстапувања кај бремените глувци на кои им се давани дози од 500 mg/kg/ден (околу половина од дневната доза за луѓето одредена врз база на mg/m² телесна површина).

Забележана е зголемена инциденца на хидроуретер и/или хидронефрози кај стаорци на кои им се давани 2000 mg/kg/ден во тек на бременоста (во тек на сеопфатната репродуктивна студија); 1500 mg/kg/ден во студијата за тератогеност и 500, 1000 и 2000 mg/kg/ден при перинаталната и постнаталната студија. Вистинското значење на овие податоци е сèуште непознато но, се смета дека тие се поврзани со одложениот интраутерин развој. Како и при изведбата на претходните студии, дозите биле 1-5 пати поголеми од дозата утврдена за хуманата популација која изнесува 3600mg, а се одредува врз база на mg/m² телесна површина.

Во тератолошките студии кај зајациите, била забележана зголемена инциденца на спонтани абортуси при примена на дози од 60, 300 и 1500 mg/kg/ден во тек на органогенезата. Овие дози се околу 1/4 до 8 пати поголеми од дневната доза за луѓето одредена врз база на mg/m² телесна површина.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Капсулата содржи:

Пченкарен скроб, желатинизиран

Пченкарен скроб

Талк

Колоидна анхидридна силика

Тело на капсулата:

Желатин

Натриум лаурил сулфат

Капсулите од 300 mg, дополнително содржат и:

титаниум диоксид (E 171)

жолт железен оксид (E 172)

Капсулите од 400 mg, дополнително содржат и:

титаниум диоксид (E 171)

жолт железен оксид (E 172)

црвен железен оксид (E 172)

6.2 Инкопатибилност

Непозната



6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура до 30°C

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Капсули 300mg

Блистер пакување (PVC/PE/PVDC/Alu) во кутија со 30 тврди капсули (3 x 10)

Капсули 400mg

Блистер пакување (PVC/PE/PVDC/Alu) во кутија со 30 тврди капсули (3 x 10)

7. НОСИТЕЛ ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

