

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gabagamma 600 mg filmsko obložene tablete

Gabagamma 800 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 600 mg filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg gabapentina.

Ena 800 mg filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg gabapentina.

Pomožna snov:

Lecitin iz soje: 0,64 mg

Lecitin iz soje: 0,84 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Gabagamma 600 mg filmsko obložene tablete so bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjnim znakom (600) na eni strani.

Gabagamma 800 mg filmsko obložene tablete so bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epilepsija

Gabapentin je indiciran kot dopolnilna terapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo in brez nje pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več (glejte poglavje 5.1).

Gabapentin je indiciran kot monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo in brez nje pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

Zdravljenje periferne nevropatske bolečine

Gabapentin je indiciran za zdravljenje periferne nevropatske bolečine, kot sta denimo boleča diabetična nevropatija in postherpetična nevralgija pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Gabapentin lahko dajemo s hrano ali brez nje, tableto je treba pogoltniti celo z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode).

Za vse indikacije je titracijska shema za uvedbo zdravljenja opisana v Preglednici 1 in je priporočena za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več. Navodila za odmerjanje za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo v posebnem podpoglavju kasneje v tem poglavju.

Preglednica 1 SHEMA ZA ODMERJANJE – ZAČETNA TITRACIJA		
Dan 1	Dan 2	Dan 3
300 mg enkrat na dan	300 mg dvakrat na dan	300 mg trikrat na dan

Ukinitev gabapentina

V skladu s trenutno klinično prakso je v primeru, da je treba gabapentin ukiniti, priporočljivo to izvesti postopoma v trajanju vsaj enega tedna ne glede na indikacijo.

Epilepsija

Epilepsija tipično zahteva dolgotrajno zdravljenje. Odmerek določi lečeči zdravnik na podlagi prenašanja in učinkovitosti pri posamezniku.

Odrasli in mladostniki:

V kliničnih preskušanjih je bil učinkoviti razpon odmerjanja 900 do 3600 mg/dan. Zdravljenje lahko začnemo s titriranjem odmerka, kot je opisano v Preglednici 1, ali z dajanjem 300 mg trikrat na dan (TID) na dan 1. Po tem lahko na podlagi odziva in prenašanja pri posameznem bolniku odmerek nadalje povečujemo za 300 mg/dan vsakih 2-3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Pri posameznih bolnikih bo morda primernejše počasnejše povečevanje odmerka gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za 2400 mg/dan skupaj 2 tedna in za doseganje 3600 mg/dan potrebujemo skupaj 3 tedne. Odmereke do 4800 mg/dan so v dolgoročnih odprtih kliničnih študijah dobro prenašali. Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri odmerke, največji časovni interval med odmerki pa naj ne presega 12 ur, da preprečimo prebojne epileptične napade.

Otroci, stari 6 let ali več:

Začetni odmerek je od 10 do 15 mg/kg/dan, učinkoviti odmerek dosežemo s povečevanjem odmerka prek približno treh dni. Učinkoviti odmerek gabapentina pri otrocih, starih 6 let in več, je 25 do 35 mg/kg/dan. V dolgoročnih kliničnih študijah so odmerjanja do 50 mg/kg/dan dobro prenašali. Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri odmerke, največji časovni interval med odmerki pa naj ne presega 12 ur.

Za optimizacijo zdravljenja ni potrebno spremljati plazemskih koncentracij gabapentina. Poleg tega lahko gabapentin uporabljamo v kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili brez skrbi, da bi se plazemska koncentracija gabapentina ali serumske koncentracije drugih antiepileptičnih zdravil zato spreminjale.

Periferna nevropatska bolečina

Odrasli

Zdravljenje lahko začnemo s titriranjem odmerka, kot je opisano v Preglednici 1. Lahko pa začnemo z začetnim odmerkom 900 mg/dan, ki ga dajemo v treh enakih deljenih odmerkih. Po tem lahko na podlagi odziva in prenašanja pri posameznem bolniku odmerek nadalje povečujemo za 300 mg/dan vsakih 2-3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Pri posameznih bolnikih bo morda primernejše počasnejše poveče-

vanje odmerjanja gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za 2400 mg/dan skupaj 2 tedna in za doseganje 3600 mg/dan potrebujemo skupaj 3 tedne.

Pri zdravljenju periferne nevropatske bolečine, kot sta denimo boleča diabetična nevropatija in postherpetična nevralgija, učinkovitosti in varnosti v kliničnih preskušanjih niso preiskovali dlje kot 5 mesecev. Če bolnik potrebuje odmerjanje dlje kot 5 mesecev za zdravljenje periferne nevropatske bolečine, mora lečeči zdravnik oceniti bolnikovo klinično stanje in odločiti o potrebi po dodatnem zdravljenju.

Navodila za vsa področja indikacij

Pri bolnikih, ki so slabega splošnega zdravja, denimo z nizko telesno maso, po presaditvi organov itd. je treba odmerek povečevati počasneje ali z uporabo odmerjanja manjših jakosti ali z daljšimi intervali med povečanji odmerkov.

Uporaba pri starejših bolnikih (starih več kot 65 let)

Pri starejših bolnikih bo morda treba prilagoditi odmerjanje zaradi s starostjo pogojenega slabšanja delovanja ledvic (glejte Preglednico 2). Pri starejših bolnikih se lahko pogosteje pojavijo somnolenca, periferni edemi in astenija.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in pri tistih na hemodializi priporočamo prilagoditev odmerka, kot je opisano v Preglednici 2. Gabapentin lahko uporabimo, upoštevati pa moramo priporočila za odmerjanje za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic.

Preglednica 2 ODMERJANJE GABAPENTINA PRI ODRASLIH NA PODLAGI DELOVANJA LEDVIC	
Očistek kreatinina (ml/min)	Skupni dnevni odmerek ^a (mg/dan)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Skupni dnevni odmerek dajemo v treh deljenih odmerkih. Zmanjšani odmerki so za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina <79 ml/min).

^b Dajemo 300 mg vsak drugi dan.

^c Pri bolnikih z očistkom kreatinina <15 ml/min je treba dnevni odmerek zmanjšati sorazmerno z očistkom kreatinina (denimo bolniki z očistkom kreatinina 7,5 ml/min naj prejmejo polovico dnevnega odmerka za bolnike z očistkom kreatinina 15 ml/min).

Uporaba pri bolnikih na hemodializi

Za anurične bolnike na hemodializi, ki gabapentina še niso prejeli, priporočamo polnitveni odmerek 300 do 400 mg, zatem pa 200 do 300 mg gabapentina po vsakih 4 urah hemodialize. V nedializnih dneh naj gabapentina ne prejema.

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi naj vzdrževalni odmerek gabapentina temelji na priporočilih za odmerjanje v Preglednici 2. Poleg vzdrževalnega odmerka priporočamo dodatni odmerek 200 do 300 mg po vsakih 4 urah hemodialize.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sojo, arašide ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za gabapentin.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Če bolnik v času zdravljenja z gabapentinom zboli za akutnim pankreatitisom, moramo razmisliti o ukinitvi gabapentina (glejte poglavje 4.8).

Čeprav nimamo dokazov o povratnih epileptičnih napadih po ukinitvi gabapentina, lahko nenadna ukinitve antikonvulzivov pri bolnikih z epilepsijo sproži epileptični status (glejte poglavje 4.2).

Kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih se lahko pri nekaterih bolnikih ob uvedbi gabapentina poveča pogostnost epileptičnih napadov ali se pojavijo nove vrste epileptičnih napadov.

Kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih so poskusi ukinitve sočasnih antiepileptičnih zdravil pri bolnikih, ki se na zdravljenje ne odzivajo in prejemajo več kot eno antiepileptično zdravilo, z namenom doseči monoterapijo z gabapentinom, redko uspešni.

Gabapentin ne velja za učinkovitega za zdravljenje primarno generaliziranih epileptičnih napadov, denimo absenc, in lahko take epileptične napade pri nekaterih bolnikih poslabša. Zato je treba gabapentin pri bolnikih z mešanimi epileptičnimi napadi, vključno z absencami, uporabljati previdno.

Sistematske študije gabapentina pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso bile opravljene. V eni dvojno slepi študiji pri bolnikih z nevropatsko bolečino so se somnolenca, periferni edemi in astenija pojavljali v nekoliko večjem deležu pri bolnikih, starih 65 let ali več, kot pri mlajših bolnikih. Razen teh najdb klinične raziskave v tej starostni skupini ne kažejo na drugačen profil neželenih učinkov kot je bil opažen pri mlajših bolnikih.

Učinki dolgoročnega (dlje kot 36 tednov) zdravljenja z gabapentinom na učenje, inteligenco in razvoj pri otrocih in mladostnikih niso bili zadostno preučeni. Koristi podaljšanega zdravljenja je treba zato pretehtati glede na možno tveganje takega zdravljenja.

Laboratorijske preiskave

Pri semikvantitativnem določanju skupnih beljakovin v seču s testnim lističem lahko dobimo lažno pozitivne izvide. Zato priporočamo, da se take pozitivne izvide testa s testnim lističem potrdi z metodami, ki temeljijo na drugačnih analitičnih načelih, denimo z metodo Biureta, turbidimetrično metodo ali z metodami z vezavo barvil; ali da že v izhodišču uporabimo katero od naštetih alternativnih metod.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študiji, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci (N=12), se je, ko so prejeli 60 mg kapsulo morfina z nadzorovanim sproščanjem 2 uri pred 600 mg tableto gabapentina, povprečna AUC gabapentina povečala za 44 % v primerjavi z AUC, ko so prejeli gabapentin brez morfina. Zato je treba bolnike skrbno nadzorovati glede pojava znakov depresije osrednjega živčevja, denimo somnolence, in odmerek gabapentina ali morfina ustrezno znižati.

Medsebojnega delovanja med gabapentinom in fenobarbitalom, fenitoinom, valproično kislino ali karbamazepinom niso opazili.

Farmakokinetika gabapentina v ravnovesnem stanju je pri zdravih posameznikih podobna kot pri bolnikih z epilepsijo, ki prejemajo ta antiepileptična sredstva.

Sočasno dajanje gabapentina s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo noretindron in/ali etinilestradiol, ne vpliva na farmakokinetiko ravnovesnega stanja nobene sestavine.

Sočasno dajanje gabapentina z antacidi, ki vsebujejo aluminij in magnezij, zmanjša biološko razpoložljivost gabapentina do 24 %. Priporočamo, da bolnik vzame gabapentin najmanj dve uri po zaužitju antacida.

Probenecid ne vpliva na ledvično izločanje gabapentina.

Za majhno zmanjšanje ledvičnega izločanja gabapentina, ki ga opazamo po sočasnem dajanju s cimetidinom, ne pričakujemo, da bi imelo klinični pomen.

4.6 Nosečnost in dojenje

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptičnimi zdravili na splošno

Tveganje za prirojene napake je pri potomstvu mater, zdravljenih z antiepileptičnim zdravilom, povečano za faktor 2 – 3. Najpogostejše poročajo o zajčji ustnici, srčnožilnih malformacijah in napakah nevralne cevi. Zdravljenje z večimi antiepileptičnimi zdravili je lahko povezano z večjim tveganjem za prirojene napake, kot pri monoterapiji, zato je pomembno, da se, kadar je le mogoče, odločimo za monoterapijo. Ženskam v rodni dobi in ženskam, za katere je verjetno, da bodo zanosile, naj svetuje specialist, in če ženska načrtuje nosečnost, je treba potrebo po antiepileptičnem zdravljenju ponovno preveriti. Morebitna ukinitve antiepileptičnega zdravljenja naj ne bo nenadna, saj to lahko povzroči prebojne epileptične napade, ki imajo lahko resne posledice tako za mater kot za otroka. Redko so opažali zastoj v rasti pri otrocih mater z epilepsijo. Ni pa moč razlikovati, ali zastoj v rasti povzročajo genski, družbeni dejavniki, materina epilepsija ali antiepileptično zdravljenje.

Tveganje, povezano z gabapentinom

O uporabi gabapentina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije pri živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka ni znano. Gabapentin smemo uporabljati v času nosečnosti le, če možna korist za mater jasno odtehta možno tveganje za plod.

Zaradi same epilepsije in dejstva, da so bila med vsako nosečnostjo, o kateri so poročali, prisotna tudi druga antiepileptična zdravila, ni mogoče zanesljivo sklepati, če med nosečnostjo uporabljeni gabapentin predstavlja večje tveganje za prirojene malformacije.

Gabapentin se izloča v materino mleko. Ker učinek na dojenega otroka ni znan, je pri dajanju gabapentina doječim materam potrebna previdnost. Gabapentin pri doječih materah uporabljamo samo, če koristi jasno presegajo tveganja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Gabapentin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Gabapentin deluje na osrednje živčevje in lahko povzroči zaspanost, omotico ali druge sorodne simptome. Tudi če so ti le blagi ali zmerni, so lahko taki neželeni učinki potencialno nevarni za bolnike, ki vozijo ali upravljajo s stroji. To je še zlasti pomembno na začetku zdravljenja in po povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazali tekom kliničnih študij, opravljenih pri epilepsiji (dopolnilno zdravljenje in monoterapija) in nevropatski bolečini, so po razredih in pogostnosti navedeni na spodnjem seznamu (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$). Kjer so neželeni učinek v kliničnih študijah opazali z različnimi pogostnostmi, so ga dodelili k najvišji opisani pogostnosti.

Dodatni učinki, pridobljeni na osnovi poročil o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja, so navedeni na spodnjem seznamu s pogostnostjo Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) v ležeči pisavi.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Neželeni učinki zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	virusna okužba
Pogosti	pljučnica, okužba dihal, okužba sečil, okužba, vnetje srednjega ušesa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	levkopenija
Neznana	<i>trombocitopenija</i>
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	alergijske reakcije (npr. koprivnica)
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	anoreksija, povečan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti	sovražnost, zmedenost in čustvena labilnost, depresija, tesnoba, živčnost, nenormalno mišljenje
Neznana	<i>halucinacije</i>
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	somnolenca, omotica, ataksija
Pogosti	epileptični napadi, hiperkinezije, dizartrija, amnezija, tremor, nespečnost, glavobol, nenavadna občutenja kot so parestezije, hipestezije, motnje koordinacije, nistagmus, okrepljeni, oslabljeni ali odsotni refleksi
Občasni	hipokinezija
Neznana	<i>druge motnje gibanja (npr. horeoatetoza, diskinezija, distonija)</i>
Očesne bolezni	
Pogosti	motnje vida kot sta ambliopija, diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	vertigo

Neznana	<i>tinitus</i>
Srčne bolezni	
Občasni	palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	dispneja, bronhitis, faringitis, kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje, slabost, zobne nepravilnosti, gingivitis, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, suha usta ali grlo, flatulenca
Neznana	<i>pankreatitis</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana	<i>hepatitis, zlatenica</i>
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	edem obraza, purpura, najpogosteje opisana kot podplutbe zaradi telesnih poškodb, izpuščaj, srbenje, akne
Neznana	<i>Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, alopecija</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema, kosti in vezivnega tkiva	
Pogosti	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, trzanje
Neznana	<i>mioklonus</i>
Bolezni sečil	
Neznana	akutna odpoved ledvic, inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	impotenca
Neznana	<i>hipertrofija prsi, ginekomastija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, povišana telesna temperatura
Pogosti	periferni edemi, motnje hoje, astenija, bolečina, splošno slabo počutje, gripozni sindrom
Občasni	generalizirani edemi
Neznana	odtegnitvene reakcije (najpogosteje tesnoba, nespečnost, slabost, bolečine, znojenje), bolečina v prsnem košu. Zabeležene so nenadne nepojasnjene smrti, kjer pa vzročne povezave z zdravljenjem z gabapentinom niso ugotovili.
Preiskave	
Pogosti	znižanje koncentracije levkocitov, porast telesne mase
Občasni	povišane vrednosti testov delovanja jeter SGOT(AST), SGPT (ALT) in bilirubina
Neznana	<i>nihanja koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo</i>
Poškodbe in zastrupitve	
Pogosti	nezgodne poškodbe, zlomi, odrgnine

V času zdravljenja z gabapentinom so poročali o primerih akutnega pankreatitisa. Vzročna povezanost z gabapentinom ni jasna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so na hemodializi zaradi končnega stadija odpovedi ledvic, so poročali o miopatiji s povišanimi vrednostmi kreatin kinaze.

Samo v kliničnih študijah pri otrocih so poročali tudi o okužbah dihal, vnetju srednjega ušesa, epileptičnih napadih in bronhitisu. Poleg tega so v kliničnih študijah pri otrocih pogosto poročali tudi o nasilnem vedenju in hiperkinezijah.

Lecitin iz soje lahko zelo redko povzroči alergične reakcije.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikih odmerjanjih gabapentina do 49 g ni poročanj o akutni, smrtno nevarni toksičnosti. Simptomi prevelikega odmerjanja so omotičnost, dvojni vid, nerazložno govorjenje, zaspanost, letargija in blaga diareja. Vsi bolniki so si s podpornim zdravljenjem popolnoma opomogli. Zmanjšana absorpcija gabapentina pri višjih odmerkih lahko omeji absorpcijo zdravila v primeru prevelikega odmerjanja in tako minimizira toksičnost prevelikih odmerjanj.

Preveliko odmerjanje gabapentina, zlasti v kombinaciji z drugimi zaviralci CZS, lahko povzroči komo.

Čeprav lahko gabapentin odstranimo s hemodializo, na podlagi predhodnih izkušenj to običajno ni potrebno. Vseeno pa je lahko hemodializa indicirana pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic.

Peroralnega letalnega odmerka gabapentina pri miših in podganah, ki so prejele odmerke do 8000 mg/kg, niso določili. Znaki akutne toksičnosti pri živalih so bili ataksija, težko dihanje, ptoza, hipoaktivnost ali vznemirjenost.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX12.

Točen mehanizem delovanja gabapentina ni znan.

Gabapentin je strukturno soroden nevrottransmitterju GABA (gama-aminomaslena kislina), vendar se njegov način delovanja razlikuje od mnogih drugih zdravilnih učinkovin, ki medsebojno delujejo s sinapsami GABA vključno z valproatom, barbiturati, benzodiazepini, zaviralci GABA-transaminaze, zaviralci privzema GABA, agonisti GABA in predzdravili GABA. Študije *in vitro* z radioaktivno označenim gabapentinom so pokazale novo peptidno vezavno mesto v možganskih tkivih podgan, v neokorteksu in v hipokampusu, ki bi lahko bilo povezano z antikonvulzivnim in analgetičnim učinkom gabapentina in njegovih strukturnih derivatov. Za vezavno mesto za gabapentin velja alfa₂-delta podenota napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov.

Gabapentin se v klinično relevantnih koncentracijah ne veže na druge pogoste receptorje za zdravila ali nevrottransmitterje v možganih, vključno z receptorji za GABA_A, GABA_B, benzodiazepine, glutamat, glicin ali *N*-metil-D-aspartat.

Gabapentin *in vitro* medsebojno ne deluje z natrijevimi kanalčki in se tako razlikuje od fenitoina in karbamazepina. Gabapentin delno zmanjša odzive na glutamatni agonist *N*-metil-D-aspartat (NMDA) v nekaterih testnih sistemih *in vitro*, a le v koncentracijah, večjih od 100 µM, ki pa jih *in vivo* ne dosežemo. Gabapentin *in vitro* nekoliko zmanjša sproščanje monoaminskih nevrottransmitterjev. Dajanje gabapentina podganam okrepi obrat GABA v več možganskih področjih, na podoben način kot natrijev valproat, a v drugih možganskih področjih. Pomen teh različnih učinkov gabapentina za antikonvulzivno delovanje še ni znan. Pri živalih gabapentin zlahka vstopa v možgane in preprečuje krče zaradi maksimalnega elektrošoka, kemičnih konvulzivov vključno z zaviralci sinteze GABA, ter v genetskih modelih konvulzij.

Klinično preskušanje dopolnilnega zdravljenja parcialnih epileptičnih napadov pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 let, je pokazalo številčno, ne pa tudi statistično pomembno razliko v 50 % stopnji odziva v korist skupine, zdravljene z gabapentinom, v primerjavi s placebom. Dodatne post-hoc analize stopnje odziva po starosti niso pokazale statistično značilnega učinka starosti kot zvezne ali kot dihotomne spremenljivke (starostni skupini 3-5 in 6-12 let). Podatki iz te dodatne post-hoc analize so povzeti v spodnji preglednici:

Odziv (≥ 50 % izboljšán) po načinu zdravljenja in starosti MITT* populacije			
Starostna kategorija	Placebo	Gabapentin	P-vrednost
Stari <6 let	4/21 (19 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
Stari 6 do 12 let	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

*Prilagojena populacija za zdravljenje (MITT - Modified Intent To Treat) je bila opredeljena kot vsi bolniki, randomizirani v skupino raziskovanega zdravila, ki so za 28 dni tako med izhodiščno kot tudi med dvojno slepo fazo vodili dnevnike epileptičnih napadov, ki jih je mogoče ovrednotiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju opazamo najvišje plazemske koncentracije gabapentina v roku 2 do 3 ur. Biološka razpoložljivost (delež absorbiranega odmerka) gabapentina se s povečevanjem odmerka manjša. Absolutna biološka razpoložljivost 300 mg kapsule je približno 60 %. Hrana, vključno z zelo mastno, nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko gabapentina.

Na farmakokinetiko gabapentina večkratno odmerjanje ne vpliva. Četudi so bile plazemske koncentracije gabapentina v kliničnih študijah v splošnem med 2 $\mu\text{g/ml}$ in 20 $\mu\text{g/ml}$, iz teh koncentracij ne moremo napovedovati varnosti in učinkovitosti.

Farmakokinetične spremenljivke so navedene v Preglednici 3.

Preglednica 3: Povzetek povprečnih (% CV) vrednosti farmakokinetičnih spremenljivk gabapentina v ravnovesnem stanju po dajanju na 8 ur

Farmakokinetična spremenljivka	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Povprečje	% CV	Povprečje	% CV	Povprečje	% CV
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{\max}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NP	NP	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{\max}$ = najvišja plazemska koncentracija v ravnovesnem stanju; $t_{\max}$ = čas do $C_{\max}$;

$T_{1/2}$ = eliminacijski razpolovni čas;

AUC(0-8) = površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času v ravnovesnem stanju od časa 0 do 8 ur po odmerjanju;

Ae % = delež odmerka, ki se je nespremenjen izločil v seču od 0 do 8 ur po odmerjanju; NP = ni podatka

Porazdelitev

Gabapentin se ne veže na plazemske beljakovine, njegova prostornina porazdelitve je 57,7 litrov. Pri bolnikih z epilepsijo so koncentracije gabapentina v cerebrospinalni tekočini (CSF) približno 20 % ustreznih najnižjih plazemskih koncentracij v ravnovesnem stanju. Gabapentin je navzoč v mleku doječih žensk.

Presnova

Podatkov o presnovi gabapentina pri človeku nimamo. Gabapentin ne inducira jetrnih oksidaznih encimov z mešanim delovanjem, ki presnavljajo zdravila.

Eliminacija

Gabapentin se izloča nespremenjen, samo skozi ledvice. Eliminacijski razpolovni čas gabapentina ni odvisen od odmerka in je povprečno 5 do 7 ur.

Pri starejših bolnikih ter pri bolnikih z okvarjenim delovanjem je plazemski očistek gabapentina zmanjšan. Konstanta hitrosti eliminacije, plazemski očistek in ledvični očistek gabapentina so neposredno sorazmerni z očistkom kreatinina.

Gabapentin s hemodializo odstranimo iz plazme. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali na hemodializi priporočamo prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko gabapentina pri otrocih so določali pri 50 zdravih otrocih, starih od 1 meseca do 12 let. V splošnem so bile plazemske koncentracije gabapentina pri otrocih, starejših od 5 let, podobne kot pri odraslih, ob odmerjanju na podlagi mg/kg telesne mase.

Linearnost/Nelinearnost

Biološka razpoložljivost (delež absorbiranega odmerka) gabapentina se s povečevanjem odmerka manjša, kar ima za posledico nelinearnost farmakokinetičnih parametrov, ki vključujejo parameter biološke razpoložljivosti (F), denimo A_e %, CL/F , V_d/F . Eliminacijsko farmakokinetiko (farmakokinetični parametri, ki ne vključujejo F, denimo CL_r in $T_{1/2}$) najbolje opišemo z linearno farmakokinetiko. Plazemske koncentracije gabapentina v ravnovesnem stanju lahko predvidimo iz podatkov o enkratnem odmerjanju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza

Gabapentin so prejemale miši v hrani v odmerkih 200, 600 in 2000 mg/kg/dan in podgane v odmerkih 250, 1000 in 2000 mg/kg/dan dve leti. Samo pri podganjih samcih, ki so prejemali najvišje odmerke, so ugotovili statistično značilno povečano incidenco tumorjev pankreatičnih acinarnih celic. Najvišje plazemske koncentracije zdravila pri podganah, ki prejemajo 2000 mg/kg/dan, so 10-krat višje kot plazemske koncentracije pri ljudeh, ki prejemajo 3600 mg/dan. Tumorji pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih so nizko maligni, niso vplivali na preživetje, niso metastazirali ali vdirali v sosednja tkiva, bili so podobni kot pri sočasnih kontrolah. Pomen teh tumorjev pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih za kancerogeno tveganje za ljudi ni jasen.

Mutageneza

Gabapentin ni izkazal genotoksičnega potenciala. V standardnih testih *in vitro* z uporabo bakterijskih ali sesalskih celic ni bil mutagen. Gabapentin ni povzročil strukturnih kromosomskih aberacij v celicah sesalcev *in vitro* ali *in vivo*, in ni povzročil tvorbe mikrojedrov v kostnem mozgu hrčkov.

Škodljiv učinek na plodnost

Neželenih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah, ki so prejemale odmerke do 2000 mg/kg (približno petkratnik največjega dnevnega odmerka za človeka na podlagi mg/m² telesne površine), niso opazili.

Teratogeneza

Gabapentin v primerjavi s kontrolami ni povečal incidence malformacij pri potomstvu miši, podgan ali kuncev pri odmerkih do 50-, 30- oziroma 25-kratnikih 3600 mg dnevnega odmerka pri človeku (štiri-, pet- oziroma osemkratnik dnevnega odmerka pri človeku na podlagi mg/m²).

Gabapentin je povzročil zakasnjeno zakostenevanje lobanje, vretenc, sprednjih in zadnjih okončin pri glodavcih, kar kaže na zastoj rasti ploda. Ti učinki so se pojavili, ko so breje miši prejemale peroralne odmerke 1000 ali 3000 mg/kg/dan v obdobju organogeneze, in ko so podgane prejemale 500, 1000 ali 2000 mg/kg pred in med parjenjem in tekom gestacije. Ti odmerki predstavljajo približno 1- do 5-kratnik 3600 mg odmerka pri človeku na podlagi mg/m².

Pri brejih miših, ki so prejemale 500 mg/kg/dan (približno 1/2 dnevnega odmerka pri človeku na podlagi mg/m²), učinkov niso opazili.

Pri podganah, ki so prejemale 2000 mg/kg/dan v študiji plodnosti in splošne sposobnosti za razmnoževanje, 1500 mg/kg/dan v teratološki študiji in 500, 1000 in 2000 mg/kg/dan v pre- in postnatalni študiji, so opazili povečano incidenco hidrouretra in/ali hidronefroze. Pomen teh ugotovitev ni znan, povezali pa so jih z zastojem v razvoju. Ti odmerki predstavljajo tudi približno 1- do 5-kratnik 3600 mg odmerka pri človeku na podlagi mg/m².

V teratološki študiji pri kuncih so opazili povečano incidenco izgube ploda po vgnezditvi pri odmerkih 60, 300 in 1500 mg/kg/dan v obdobju organogeneze. Ti odmerki predstavljajo približno 1/4 do 8-kratnik 3600 mg odmerka pri človeku na podlagi mg/m².

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

makrogol 4000
predgelirani koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinialkohol
titanov dioksid (E171)
smukec

lecitin iz soje
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Alu pretisni omot. Velikosti pakiranja:

20 filmsko obloženih tablet

50 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

200 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

600 mg: 5363-I-2127/09 (50 tablet), 5363-I-453/09 (100 tablet)

800 mg: 5363-I-454/09 (50 tablet), 5363-I-455/09 (100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27.03.2009, pakiranje po 50 tablet 29.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.08.2010