

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gabapentin Aurobindo 100 mg trde kapsule
Gabapentin Aurobindo 300 mg trde kapsule
Gabapentin Aurobindo 400 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 100 mg trda kapsula vsebuje 100 mg gabapentina.
Ena 300 mg trda kapsula vsebuje 300 mg gabapentina.
Ena 400 mg trda kapsula vsebuje 400 mg gabapentina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule.

Kapsule zdravila Gabapentin Aurobindo 100 mg imajo na belem pokrovčku vtisnjen 'D' in na belem trupu kapsule '02', vsebujejo pa bel do skoraj bel kristaliničen prašek.

Kapsule zdravila Gabapentin Aurobindo 300 mg imajo na rumenem pokrovčku vtisnjen 'D' in na rumenem trupu kapsule '03', vsebujejo pa bel do skoraj bel kristaliničen prašek.

Kapsule zdravila Gabapentin Aurobindo 400 mg imajo na oranžnem pokrovčku vtisnjen 'D' in na oranžnem trupu kapsule '04', vsebujejo pa bel do skoraj bel kristaliničen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epilepsija

Zdravilo Gabapentin Aurobindo je indicirano kot dodatna terapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo in brez nje pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Gabapentin Aurobindo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo in brez nje pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

Zdravljenje perifernih nevropatških bolečin

Zdravilo Gabapentin Aurobindo je indicirano za zdravljenje perifernih nevropatških bolečin, npr. boleče diabetične nevropatije in poherpetične nevralgije, pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Gabapentin Aurobindo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Kapsule je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode).

Shema titriranja pri uvedbi terapije za vse indikacije je prikazana v tabeli 1; priporočena je za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več. Navodila za odmerjanje pri otrocih mlajših od 12 let so opisana v nadaljevanju, v ločenem podglavju tega poglavja.

Tabela 1		
PREGLEDNICA ODMERJANJA – ZAČETNO TITRIRANJE		
1. dan	2. dan	3. dan
300 mg enkrat na dan	300 mg dvakrat na dan	300 mg trikrat na dan

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Gabapentin Aurobindo

V skladu z dosedanjo klinično prakso, je ob potrebi po prekinitvi zdravljenja z gabapentinom, prekinitev potrebno izvesti postopoma in v obdobju vsaj enega tedna.

Epilepsija

Epilepsija praviloma zahteva dolgotrajno zdravljenje. Odmerek določi lečeči zdravnik glede na individualno toleranco in učinkovitost.

Odrasli in mladostniki:

V kliničnih preskušanjih je bil učinkovit razpon odmerkov od 900 do 3600 mg/dan. Zdravljenje je mogoče začeti s titriranjem odmerka, kot prikazuje tabela 1, ali z uporabo 300 mg trikrat na dan 1. dan. Potem je mogoče odmerek glede na bolnikov odziv in toleranco povečevati po 300 mg/dan na 2 do 3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Za posamezne bolnike utegne biti primerno počasnejše titriranje odmerka gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za doseganje 2400 mg/dan je skupno 2 tedna, za doseganje 3600 mg/dan pa skupno 3 tedne. V dolgotrajnih odprtih kliničnih študijah so bolniki dobro prenašali odmerke do 4800 mg/dan. Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri posamične odmerke, najdaljši presledek med odmerki pa ne sme preseči 12 ur, da bi preprečili občasne, nenadne konvulzije.

Otroci, stari 6 let in več:

Začetni odmerek mora biti med 10 in 15 mg/kg/dan, učinkoviti odmerek pa dosežemo s titriranjem v obdobju približno treh dni. Učinkoviti odmerek zdravila Gabapentin Aurobindo pri otrocih, starih 6 let in več, je od 25 do 35 mg/kg/dan. V dolgotrajni klinični študiji so bolniki dobro prenašali odmerke do 50 mg/kg/dan. Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri posamične odmerke, najdaljši presledek med odmerki pa ne sme preseči 12 ur.

Za optimizacijo zdravljenja z zdravilom Gabapentin Aurobindo ni treba kontrolirati plazemskih koncentracij gabapentina. Poleg tega lahko zdravilo Gabapentin Aurobindo uporabimo v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, ne da bi nas skrbela sprememba plazemske koncentracije gabapentina ali serumske koncentracije drugih antiepileptikov.

Periferna nevropatska bolečina

Odrasli:

Terapijo je mogoče začeti s titriranjem odmerka, kot prikazuje tabela 1. Druga možnost je uporaba začetnega odmerka 900 mg/dan v treh enakih deljenih odmerkih. Potem je mogoče odmerek glede na bolnikov odziv in prenašanje povečevati po 300 mg/dan na 2 do 3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Za posamezne bolnike utegne biti primerno počasnejše titriranje odmerka gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za doseganje 2400 mg/dan je skupno 2 tedna, za doseganje 3600 mg/dan pa skupno 3 tedne.

Učinkovitost in varnost pri zdravljenju periferne nevropatske bolečine, npr. boleče diabetične nevropatije in poherpetične nevralgije, v kliničnih študijah nista bili raziskani v terapevtskem obdobju, daljšem od 5 mesecev. Če bolnik zaradi perifernih nevropatskih bolečin potrebuje več kot 5-mesečno zdravljenje, mora lečeči zdravnik oceniti bolnikovo klinično stanje in ugotoviti, ali je potrebna dodatna terapija.

Navodila za vsa indikacijska področja

Pri bolnikih, ki so v slabem zdravstvenem stanju, tj. imajo majhno telesno maso, so bili deležni presaditve organa itn., je treba odmerek titrirati počasneje, bodisi z uporabo manjših odmernih jakosti ali z daljšimi presledki med povečanju odmerka.

Uporaba pri starejših bolnikih (starjših od 65 let)

Delovanje ledvic s starostjo peša, zato utegne biti pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerka (glejte tabelo 2). Pri starejših bolnikih se lahko bolj pogosto pojavljajo somnolenca, periferni edem in astenija.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali na hemodializi je priporočljivo prilagoditi odmerek, kot prikazuje tabela 2. Da bi bolniki z ledvično insuficienco lahko upoštevali priporočeno odmerjanje, naj uporabljajo zdravilo Gabapentin Aurobindo 100 mg kapsule.

Tabela 2	
ODMERJANJE GABAPENTIN AUROBINDO PRI ODRASLIH GLEDE NA DELOVANJE LEDVIC	
očistek kreatinina (ml/min)	celotni 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 Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti na tri dele. Manjši odmerki so za bolnike z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 79 ml/min).

^b Odmeriti po 300 mg vsak drugi dan.

^c Bolnikom z očistkom kreatinina < 15 ml/min je treba dnevni odmerek zmanjšati sorazmerno očistku kreatinina (tako morajo npr. bolniki z očistkom kreatinina 7,5 ml/min dobivati polovico tistega dnevnega odmerka, ki ga dobivajo bolniki z očistkom kreatinina 15 ml/min).

Uporaba pri bolnikih na hemodializi

Pri anuričnih bolnikih na hemodializi, ki se še niso zdravili z zdravilom Gabapentin Aurobindo, je priporočljiv višji začetni odmerek („loading dose“) od 300 do 400 mg in nato od 200 do 300 mg zdravila Gabapentin Aurobindo po vsakih 4 urah hemodialize. Ob dneh brez dialize bolniki ne smejo dobiti zdravila Gabapentin Aurobindo.

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so na hemodializi, mora vzdrževalni odmerek zdravila Gabapentin Aurobindo temeljiti na priporočilih za odmerjanje, navedenih v tabeli 2. Poleg vzdrževalnega odmerka je priporočljiv dodaten odmerek od 200 do 300 mg po vsakih 4 urah hemodialize.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino 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 in vedenja.

Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom Gabapentin Aurobindo razvije akutni pankreatitis, morate razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gabapentinom (glejte poglavje 4.8).

Čeprav pri dajanju gabapentina ni dokazov o povratnih, ponavljajočih se napadih, lahko nenadna prekinitve zdravljenja z antikonvulzivi pri epileptičnih bolnikih sproži *status epilepticus* (glejte poglavje 4.2).

Tako kot z drugimi antiepileptiki lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Gabapentin Aurobindo pri nekaterih bolnikih epileptični napadi postanejo pogostejši ali se pojavijo nove vrste teh napadov.

Poskusi prekinitve zdravljenja s sočasnimi antiepileptiki pri bolnikih, neodzivnih na več kot en antiepileptik, z namenom uvesti monoterapijo z gabapentinom, so bili tako kot pri drugih antiepileptikih le malokrat uspešni.

Gabapentin ne velja za učinkovitega pri zdravljenju primarnih generaliziranih napadih, npr. absencah; pri nekaterih bolnikih lahko takšne napade celo poslabša. Zato je treba gabapentin pri bolnikih z mešanimi napadi, vključno z absencami, uporabljati previdno.

Z gabapentinom niso izvedli sistematičnih študij pri bolnikih, starih 65 let ali več. V eni dvojno slepi študiji bolnikov z nevropatskimi bolečinami so se pri bolnikih, starih 65 let ali več, somnolentnost, periferni edemi in astenija pojavili nekoliko pogosteje kot pri mlajših bolnikih. Razen teh ugotovitev klinične raziskave v tej starostni skupini ne kažejo drugačnega profila neželenih učinkov, kot je ugotovljen med mlajšimi bolniki.

Učinki dolgotrajnega (več kot 36-tedenskega) zdravljenja z gabapentinom na učenje, inteligenco in razvoj otrok in mladostnikov niso zadostno raziskani. Zato je treba koristi dolgotrajnega zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji takšne terapije.

Laboratorijske preiskave

Pri semikvantitativnem določanju celotnih beljakovin v urinu s testnimi trakovi se lahko pojavijo lažno pozitivni izvidi. Zato je pozitiven izvid s testnim trakom priporočljivo preveriti z načini, ki temeljijo na drugačnem analitičnem principu – npr. z biuretsko ali turbidimetrično metodo, ali vezavo barvila – ali že uvodoma uporabiti enega takšnih načinov.

Opozorilo! HDPE plastenka vsebuje sušilno sredstvo. Ne zaužijte.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ko so v študiji zdravih prostovoljcev ($n = 12$) 2 uri pred zaužitjem kapsule s 600 mg gabapentina uporabili 60-mg kapsulo morfina z nadzorovanim sproščanjem, se je povprečna AUC gabapentina povečala za 44 % v primerjavi z uporabo gabapentina brez morfina. Zato je treba bolnike natančno opazovati glede znakov depresije osrednjega živčevja, npr. somnolence, odmerek gabapentina ali morfina pa ustrezno zmanjšati.

Med gabapentinom in fenobarbitalom, fenitoinom, valprojsko kislino ali karbamazepinom niso ugotovili medsebojnega delovanja.

Farmakokinetika gabapentina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih preiskovancih podobna kot pri bolnikih z epilepsijo, ki dobivajo ta antiepileptična zdravila.

Sočasna uporaba gabapentina s peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo noretindron in/ali etinilestradiol, v stanju dinamičnega ravnovesja ne vpliva na farmakokinetiko nobene od teh sestavin.

Sočasna uporaba gabapentina z antacidi, ki vsebujejo aluminij in magnezij, zmanjša biološko uporabnost gabapentina vse do 24 %. Zdravilo Gabapentin Aurobindo je priporočljivo vzeti najmanj dve uri po uporabi antacida.

Probenecid ne spremeni izločanja gabapentina preko ledvic.

Med sočasno uporabo gabapentina in cimetidina se izločanje gabapentina preko ledvic rahlo zmanjša, vendar ni pričakovati, da bi bilo to klinično pomembno.

4.6 Nosečnost in dojenje

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Tveganje za prirojene hibe je pri otrocih mater, ki se zdravijo z antiepileptiki, 2- do 3-krat večje. Najpogosteje opisane so heiloshiza, srčnožilne malformacije in defekti nevralne cevi. Tveganje za prirojene malformacije je lahko med zdravljenjem z več antiepileptiki večje kot med monoterapijo. Če je le mogoče, je zato treba bolnika zdraviti z monoterapijo. Ženske, za katere je verjetno, da bodo zanosile, in ženske v rodni dobi se morajo posvetovati s specialistom. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova oceniti potrebo po antiepileptični terapiji. Antiepileptične terapije ne smete prekiniti nenadoma, ker to lahko povzroči občasna poslabšanja napadov, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka. Pri otrocih mater z epilepsijo so v redkih primerih opazili zaostanek v razvoju. Diferencialno ni mogoče ugotoviti, ali so vzrok zaostanka v razvoju genetski dejavniki, socialni dejavniki, materina epilepsija ali antiepileptična terapija.

Tveganje, povezano z zdravilom Gabapentin Aurobindo

Ni zadostnih podatkov o uporabi gabapentina pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Gabapentin Aurobindo smete med nosečnostjo uporabiti le, če možna korist za mater jasno odtehta možno tveganje za plod.

Ni mogoče zanesljivo sklepati, ali med nosečnostjo uporabljeni gabapentin predstavlja večje tveganje za prirojene malformacije zaradi same epilepsije in dejstva, da so bila med vsako nosečnostjo, o kateri so poročali, prisotna tudi drugi antiepileptiki.

Gabapentin se izloča v materino mleko. Učinek na dojenega otroka ni znan, zato je treba zdravilo Gabapentin Aurobindo pri doječih materah uporabljati previdno. Zdravilo Gabapentin Aurobindo uporabite pri nosečih materah le, če je očitno, da koristi odtehtajo tveganja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah pri epilepsiji (pri dodatni terapiji ali monoterapiji) in nevropatskih bolečinah, so navedeni glede na vrsto in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10000$). Če se je pogostnost neželenega učinka med kliničnimi študijami razlikovala, je zabeležen pri največji opisani pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljenih v pomarketiških študijah (napisani ležeče), je v spodnji razvrstitvi označena z neznano (ne more biti določena iz podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: virusna okužba
Pogosti: pljučnica, okužba dihal, okužba sečil, okužba, *otitis media*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija
Neznano: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Občasni : alergijske reakcije (npr. urtikarija)
Neznano: preobčutljivostni sindrom, spremenljive sistemske reakcije, ki lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, izpuščaj, hepatitis, limfadenopatijo, eozinofilijo in včasih tudi druge znake in simptome

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: anoreksija, povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: sovražnost, zmedenost in čustvena labilnost, depresija, anksioznost, živčnost, nenormalno razmišljanje
Neznano: halucinacije

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: somnolentnost, omotica, ataksija
Pogosti: konvulzije, hiperkinezije, dizartrijska amnezija, tremor, nespečnost, glavobol, zaznave kot so parestezije ali hipestezija, nenormalna koordinacija, nistagmus, okrepljeni, oslabljeni ali odsotni refleksi hipokinezija
Občasni: hipokinezija
Neznano: druge motnje gibanja (npr. horeoatetoza, diskinezija, distonija)

Očesne bolezni

Pogosti: motnje vida, npr. ambliopija, diplopija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica
Neznano: tinitus

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, navzea, zobne nenormalnosti, gingivitis, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, suhost ust ali žrela, flatulenca
Neznano: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznano: hepatitis, zlatenica

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: edem obraza, purpura, najpogosteje opisana kot podplutbe zaradi telesne poškodbe, izpuščaj, srbenje, akne
Neznano : Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem,

alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, trzanje
Neznano : mioklonus

Bolezni sečil

Neznano : akutna odpoved ledvic, inkontinenca

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: impotenca
Neznano : hipertrofija dojk, ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost, povišana telesna temperatura
Pogosti: periferni edemi, nenormalna hoja, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, gripozni sindrom
Občasni : generalizirani edem
Neznano : odtegnitvene reakcije (večinoma anksioznost, nespečnost, navzea, bolečine, znojenje), bolečine v prsnem košu. Poročali so o nenadnih nepričakovanih smrtih, vendar vzročna povezanost s terapijo z gabapentinom ni bila potrjena.

Preiskave

Pogosti: zmanjšanje števila levkocitov, povečanje telesne mase
Občasni : zvišane vrednosti testov jetrne funkcije: SGOT (AST), SGPT (ALT) in bilirubin
Neznano : nihanje glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Poškodbe in zastrupitve

Pogosti: telesna poškodba, zlom, abrazija

Med zdravljenjem z gabapentinom so opisani primeri akutnega pankreatitisa. Vzročna povezanost z gabapentinom ni jasna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so na hemodializi zaradi zadnjega stadija ledvične odpovedi, je bila opažena miopatija z zvišanim nivojem kreatin kinaze.

Okužbe dihal, *otitis media*, konvulzije in bronhitis so bili opisani le v kliničnih študijah pri otrocih.

Poleg tega so v kliničnih študijah pri otrocih pogosto poročali o agresivnem vedenju in hiperkinezijah.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju gabapentina do 49 g niso opazili akutnih smrtno nevarnih toksičnih učinkov. Med simptomi prevelikega odmerjanja so bili omotica, dvojni vid, nerazložno govorenje, zaspanost, letargija in blaga driska. Vsi bolniki so s podporno oskrbo povsem okrevali. Zmanjšana absorpcija gabapentina pri velikih odmerkih lahko omeji absorpcijo v primeru prevelikega odmerjanja in tako minimizira toksične učinke prevelikih odmerkov.

Preveliko odmerjanje gabapentina, posebej v kombinaciji z ostalimi zaviralci CZS, lahko vodi v komo.

Gabapentin je sicer mogoče odstraniti s hemodializo, toda na podlagi predhodnih izkušenj to ponavadi ni potrebno. Hemodializa pa je lahko indicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Pri miših in podganah, ki so dobile velike odmerke do 8000 mg/kg, niso ugotovili peroralnega smrtnega odmerka. Med znaki akutne toksičnosti pri živalih so bile ataksija, oteženo dihanje, ptoza, hipoaktivnost ali vznemirjenost.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX12

Natančen mehanizem delovanja gabapentina ni znan.

Gabapentin je po zgradbi soroden nevrottransmitterju GABA (gama-aminomaslena kislina), toda njegov mehanizem delovanja se razlikuje od mehanizma pri različnih drugih zdravilnih učinkovinah, ki vplivajo na sinapse GABA, vključno z valproatom, barbiturati, benzodiazepini, zaviralci GABA-transaminaze, zaviralci prevzema GABA, antagonisti GABA in predzdravili GABA. Študije *in vitro* z radioaktivno označenim gabapentinom so pokazale novo peptidno vezavno mesto v tkivu podganjih možganov, vključno z neokorteksom in hipokampusom, ki je morda povezano z antikonvulzivnim in analgetičnim delovanjem gabapentina in njegovih strukturnih izpeljank. Vezavno mesto za gabapentin so identificirali kot alfa2-delta podenoto napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov.

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

Gabapentin *in vitro* ne interagira z natrijevimi kanali in se tako razlikuje od fenitoina in karbamazepina. Gabapentin v nekaterih testnih sistemih *in vitro* delno zmanjša odzive na glutamatni agonist N-metil-D-aspartat (NMDA), vendar le v koncentracijah nad 100 μM, ki pa *in vivo* niso dosežene. Gabapentin *in vitro* rahlo zmanjša sproščanje monoaminskih nevrottransmitterjev. Uporaba gabapentina pri podganah v več možganskih predelih podobno kot natrijev valproat poveča obrat GABA ("GABA turnover"), vendar v drugih predelih možganov. Pomen teh različnih učinkov za antikonvulzivno delovanje gabapentina še ni ugotovljen. Pri živalih gabapentin zlahka prestopa v možgane in preprečuje epileptične napade zaradi maksimalnega elektrošoka, zaradi kemičnih konvulzivov (vključno z zaviralci sinteze GABA) in v genetskih modelih konvulzij.

Klinično preskušanje dopolnilnega zdravljenja parcialnih epileptičnih napadov pri pediatričnih preiskovancih, starih od 3 do 12 let, je pokazalo številsko, ne pa statistično značilne razlike pri 50-odstotnem odzivu v prid skupine z gabapentinom v primerjavi s placebom. Dodatne *post hoc* analize deležev odziva po starosti niso odkrile statistično značilnega vpliva starosti, ne kot zvezne ne kot dihatomne spremenljivke (za starostni skupini od 3 do 5 in od 6 do 12 let).

Podatki te dodatne *post hoc* analize so povzeti v spodnji tabeli:

Odgovor (≥ 50% izboljšanje) glede na zdravljenje in starostno MITT* populacijo			
starostna kategorija	placebo	gabapentin	vrednost p
< 6 let	4/21 (19.0%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 do 12 let	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

* Modificirana populacija, ki jo nameravamo zdraviti (ITT) je bila opredeljena kot populacija vseh tistih bolnikov, randomiziranih na raziskovano zdravilo, ki so za 28-dnevno izhodiščno in 28-dnevno dvojno slepo obdobje vodili dnevnik epileptičnih napadov, primernih za vrednotenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gabapentin doseže največjo koncentracijo v plazmi od 2 do 3 ure po peroralni uporabi.

Biološka uporabnost gabapentina (delež absorbiranega odmerka) se s povečevanjem odmerka zmanjšuje. Absolutna biološka uporabnost 300 mg kapsule je približno 60 %.

Hrana, vključno z zelo mastno, nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko gabapentina.

Večkratna aplikacija ne vpliva na farmakokinetiko gabapentina. Koncentracija gabapentina v plazmi je bila v kliničnih študijah na splošno med 2 µg/ml in 20 µg/ml, vendar takšne koncentracije niso napovedovale varnosti ali učinkovitosti zdravila. Farmakokinetične parametre prikazuje tabela 3.

Tabela 3
Povzetek povprečnih (% CV) farmakokinetičnih parametrov gabapentina v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi na 8 ur

farmakokinetični parameter	300 mg (n= 7)	400 mg (n = 14)	800 mg (n = 14)
	povprečje % CV		povprečje % CV
C_{max} (µg/ml)	4,02 (24)	5,74 (38)	8,71 (29)
t_{max} (ure)	2,7 (18)	2,1 (54)	1,6 (76)
$t_{1/2}$ (ure)	5,2 (12)	10,8 (89)	10,6 (41)
$AUC_{(0-8)}$ (µgxure/ml)	24,8 (24)	34,5 (34)	51,4 (27)
Ae% (%)	NP NP	47,2 (25)	34,4 (37)

C_{max} = največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja

t_{max} = čas do C_{max}

$t_{1/2}$ = razpolovni čas izločanja

$AUC_{(0-8)}$ = površina pod krivuljo koncentracije po času v stanju dinamičnega ravnovesja od 0 do 8 ur po odmerku

Ae% = odstotek odmerka, ki se je nespremenjen izločil v urinu od 0 do 8 ur po odmerku

NP = ni podatka

Porazdelitev

Gabapentin ni vezan na beljakovine v plazmi in njegov volumen porazdelitve je 57,7 litrov. Pri bolnikih z epilepsijo je koncentracija gabapentina v cerebrospinalnem likvorju približno 20 % ustrezne najmanjše plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Gabapentin se izloča v mleko doječih žensk.

Presnova

Ni dokazov, da bi se gabapentin pri človeku presnavljal. Gabapentin ne inducira jetrnih oksidaznih encimov mešane funkcije, odgovornih za presnovo zdravil.

Izločanje

Gabapentin se eliminira nespremenjen, zgolj z izločanjem skozi ledvice. Njegov eliminacijski razpolovni čas ni odvisen od odmerka in v povprečju znaša od 5 do 7 ur.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je plazemski očistek gabapentina manjši. Konstanta hitrosti izločanja, plazemski očistek in ledvični očistek gabapentina so neposredno sorazmerni očistku kreatinina.

Gabapentin se iz plazme odstrani s hemodializo. Pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic in bolnikih na hemodializi je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko gabapentina pri otrocih so raziskali pri 50 zdravih preiskovancih, starih od 1 meseca do 12 let. Na splošno je bila koncentracija gabapentina v plazmi ob odmerjanju na podlagi mg/kg pri otrocih, starejših od 5 let, podobna kot pri odraslih.

Linearnost/nelinearnost

Biološka uporabnost gabapentina (delež absorbiranega odmerka) se s povečevanjem odmerka zmanjšuje, kar povzroči nelinearnost farmakokinetičnih parametrov, ki vključujejo parameter biološke uporabnosti (F), npr. Ae%, CL/F, Vd/F. Farmakokinetiko izločanja (farmakokinetiko parametrov, ki ne vključujejo F, npr. CLr in $t_{1/2}$) najbolje opiše linearna farmakokinetika. Koncentracija gabapentina v stanju dinamičnega ravnovesja je predvidljiva iz podatkov o enkratnem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Gabapentin so dve leti dajali mišim v odmerkih 200, 600 in 2000 mg/kg/dan in podganam v odmerkih 250, 1000 in 2000 mg/kg/dan. Ob največjem odmerku so le pri podganjih samcih ugotovili statistično značilno povečanje incidence tumorjev pankreatičnih acinarnih celic. Ob odmerku 2000 mg/kg/dan je največja plazemska koncentracija zdravila pri podganah 10-krat večja kot plazemska koncentracija pri ljudeh, ki dobivajo 3600 mg/dan. Tumorji pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih so nizkostopenjski malignomi, ki niso vplivali na preživetje, niso metastazirali ali vdirali v okoliška tkiva in so bili podobni kot pri sočasnih kontrolnih živalih. Pomen teh tumorjev pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih za kancerogeno tveganje pri človeku ni jasen.

Mutagenost

Gabapentin ni pokazal genotoksičnega potenciala. V standardnih preizkusih *in vitro* z uporabo bakterijskih celic in celic sesalcev ni bil mutagen. Gabapentin ni ne *in vitro* ne *in vivo* izzval strukturnih kromosomskih aberacij v celicah sesalcev in ni izzval nastajanja mikrojedrer v kostnem mozgu hrčkov.

Okvara plodnosti

Pri podganah v odmerkih do 2000 mg/kg (kar je glede na razmerje mg/m² telesne površine približno petkratnik največjega dnevnega odmerka pri človeku) niso zabeležili nobenih neželenih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

Teratogenost

Gabapentin v primerjavi s kontrolami ni povečal incidence malformacij pri potomstvu miši, podgan ali kuncev v do 50-, 30- in 25-kratnikih dnevnega odmerka 3600 mg pri človeku (kar je štirikratnik, petkratnik oz. osemkratnik dnevnega odmerka pri človeku na podlagi mg/m²).

Gabapentin pri glodavcih upočasni osifikacijo lobanje, vretenc ter sprednjih in zadnjih udov, kar nakazuje na zastoj v rasti ploda. Ti učinki so se pojavili, ko so breje miši dobivale peroralne odmerke 1000 ali 3000 mg/kg/dan med organogenezo oz. podgane 500, 1000 ali 2000 mg/kg pred parjenjem in med njim ter v času gestacije. Na podlagi mg/m² so ti odmerki približno 1- do 5-krat tolikšni kot odmerek 3600 mg pri človeku.

Nobenih učinkov niso opazili pri brejih miših, ki so dobivale 500 mg/kg/dan (kar je približno 1/2 dnevnega odmerka na podlagi mg/m²).

Večjo incidenco hidrouretra in/ali hidronefroze so opazili pri podganah, ki so dobivale 2000 mg/kg/dan v študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja, 1500 mg/kg/dan v študiji teratogenosti ter 500, 1000 in 2000 mg/kg/dan v perinatalni in postnatalni študiji. Pomen teh ugotovitev ni znan, vendar jih povezujejo z upočasnjem razvojem. Tudi ti odmerki so na podlagi mg/m² približno 1- do 5-krat tolikšni kot odmerek 3600 mg pri človeku.

V študiji teratogenosti pri kuncih se je pri odmerkih 60, 300 in 1500 mg/kg/dan med organogenezo povečala incidenca poimplantacijskih izgub plodov. Na podlagi mg/m² so ti odmerki približno 1/4- do 8-krat tolikšni kot dnevni odmerek 3600 mg pri človeku.

6. ARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Kapsula vsebuje:

koruzni škrob
smukec

Ovojnina kapsule:

100 mg:

titanov dioksid (E171)

natrijev lavrilsulfat

želatina

300 mg:

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

natrijev lavrilsulfat

želatina

400 mg:

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

natrijev lavrilsulfat

želatina

Tiskarsko črnilo:

šelak

propilenglikol

črni železov oksid

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po odprtju za plastenko iz HDPE: 12 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni embalaži.

Plastenka iz HDPE: Shranjujte v originalni ovojnini.

Kapsule morate uporabiti v roku 30 dni po prvem odprtju plastenke iz HDPE.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz poliamida/aluminija/PVS in aluminijaste folije:

100 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 in 200 trdih kapsul

300 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 in 200 trdih kapsul

400 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 in 300 trdih kapsul

HDPE plastenka s polipropilenskim pokrovčkom, ki vsebuje sušilno sredstvo silicijev dioksid:

100 mg: 100, 200 in 1000 trdih kapsul

300 mg: 100, 200 in 1000 trdih kapsul

400 mg: 100, 200, 300 in 500 trdih kapsul

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park, West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Velika Britanija

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

5363-I-1252/11 (100 mg – 20 kapsul)
5363-I-1253/11 (100 mg – 50 kapsul)
5363-I-1254/11 (100 mg – 100 kapsul)
5363-I-1255/11 (300 mg – 50 kapsul)
5363-I-1256/11 (300 mg – 100 kapsul)
5363-I-1257/11 (400 mg – 50 kapsul)
5363-I-1258/11 (400 mg – 100 kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14.07.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.11.2011