

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gabagamma 100 mg trde kapsule  
Gabagamma 300 mg trde kapsule  
Gabagamma 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.

Pomožne snovi:

Ena 100 mg trda kapsula vsebuje 22,5 mg brezvodne laktoze.  
Ena 300 mg trda kapsula vsebuje 67,5 mg brezvodne laktoze.  
Ena 400 mg trda kapsula vsebuje 90 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Gabagamma 100 mg trde kapsule: trda želatinska kapsula z belim neprosojnim telesom in pokrovčkom.

Gabagamma 300 mg trde kapsule: trda želatinska kapsula z rumenim neprosojnim telesom in pokrovčkom.

Gabagamma 400 mg trde kapsule: trda želatinska kapsula z oranžnim neprosojnim telesom in pokrovčkom.

### 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, kapsulo je treba pogoltniti celo z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode).

Za vse indikacije je titracijska shema za uvedbo zdravljenja opisana v tabeli 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 podglavju kasneje v tem poglavju.

Tabela 1		
HEMA 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

### Prekinitev zdravljenja z gabapentinom

V skladu z dosedanja klinično prakso, je ob potrebi po prekinitvi zdravljenja z gabapentinom, prekinitev potrebno izvesti postopoma in 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 tabeli 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. Odmerek 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 tabeli 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 povečevanje 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 tabelo 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 tabeli 2. Gabapentin lahko uporabimo, upoštevati pa moramo priporočila za odmerjanje za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic.

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

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

<sup>b</sup> Dajemo 300 mg vsak drugi dan.

<sup>c</sup> 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 gabapentin po vsakih 4 urah hemodialize. V nedializnih dneh naj gabapentina ne prejmejo.

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi naj vzdrževalni odmerek gabapentina temelji na priporočilih za odmerjanje v tabeli 2. Poleg vzdrževalnega odmerka priporočamo dodatni odmerek 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

#### Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

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.

Izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS)

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti epilepsiji (vključno z gabapentinom), so poročali o hudih, življenje ogrožujočih, sistemskih preobčutljivostnih reakcijah kot je izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi, ki je posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS - *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) (glejte poglavje 4.8).

Pomembno je omeniti, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti, kot so vročina ali limfadenopatija, prisotni, tudi če izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo taki znaki ali simptomi, je treba bolnika nemudoma pregledati. Če alternativne etiologije glede znakov ali simptomov ni mogoče ugotoviti, je treba zdravljenje z gabapentinom prekiniti.

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 ukinitvev 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 nevropatično 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.

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

### **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 kapsulo 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 odmere 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. Najpogosteje 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 opazili 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 opažali 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  $<1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ ), zelo redki ( $<1/10000$ ). Kjer so neželeni učinek v kliničnih študijah opažali 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 v ležeči pisavi s pogostnostjo Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Neželeni učinki zdravila
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
zelo pogosti	virusna okužba
pogosti	pljučnica, okužba dihal, okužba sečil, okužba, vnetje srednjega ušesa
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
pogosti	levkopenija
neznana	<i>trombocitopenija</i>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
občasni	alergijske reakcije (npr. koprivnica)
neznana	izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (glejte poglavje 4.4)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	anoreksija, povečan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	
pogosti	sovražnost, zmedenost in čustvena labilnost, depresija, tesnoba, živčnost, nenormalno mišljenje
neznana	<i>halucinacije</i>
<b>Bolezni živčevja</b>	
zelo pogosti	somnolenca, omotica, ataksija
pogosti	epileptični napadi, hiperkinezije, dizartrijska, amnezija, tremor, nespečnost, glavobol, nenavadna občutenja kot so parestezije,

občasni neznana	hipestezije, motnje koordinacije, nistagmus, okrepljeni, oslabljeni ali odsotni refleksi hipokinezija <i>druge motnje gibanja (npr. horeoatetoza, diskinezija, distonija)</i>
<b>Očesne bolezni</b>	
pogosti	motnje vida kot sta ambliopija, diplopija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
pogosti neznana	vertigo <i>tinitus</i>
<b>Srčne bolezni</b>	
občasni	palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	
pogosti	hipertenzija, vazodilatacija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	dispneja, bronhitis, faringitis, kašelj, rinitis
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti neznana	bruhanje, slabost, zobne nepravilnosti, gingivitis, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, suha usta ali grlo, flatulenca <i>pankreatitis</i>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
neznana	<i>hepatitis, zlatenica</i>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti neznana	edem obraza, purpura, najpogosteje opisana kot podplutbe zaradi telesnih poškodb, izpuščaj, srbenje, akne <i>Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem, alopecija</i>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, kosti in vezivnega tkiva</b>	
pogosti neznana	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, trzanje <i>mioklonus</i>
<b>Bolezni sečil</b>	
neznana	akutna odpoved ledvic, inkontinenca
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
pogosti neznana	impotenca <i>hipertrofija prsi, ginekomastija</i>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
zelo pogosti pogosti občasni neznana	utrujenost, povišana telesna temperatura periferni edemi, motnje hoje, astenija, bolečina, splošno slabo počutje, gripozni sindrom generalizirani edemi 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.
<b>Preiskave</b>	
pogosti občasni neznana	znižanje koncentracije levkocitov, porast telesne mase povišane vrednosti testov delovanja jeter SGOT(AST), SGPT (ALT) in bilirubina <i>nihanja koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo</i>
<b>Poškodbe in zastrupitve</b>	
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.

#### 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, nerazločno 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 CŽS, 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-transaminaz, 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 alfa<sub>2</sub>-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<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, 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 dosegamo. 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 tabeli:

Odziv ( $\geq 50$ % izboljššan) 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 tabeli 3.

Tabela 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)
T1/2 (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  $C_{\max}$

T1/2 = 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, Vd/F. Eliminacijsko farmakokinetiko (farmakokinetični parametri, ki ne vključujejo F, denimo CLr in T<sub>1/2</sub>) 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 vdiral 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 mikrojedr 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/m<sup>2</sup> telesne površine), niso opažali.

### 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>.

Pri brejih miših, ki so prejemale 500 mg/kg/dan (približno 1/2 dnevnega odmerka pri človeku na podlagi mg/m<sup>2</sup>), učinkov niso opažali.

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 opažali povečano incidenco hidroureterja 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/m<sup>2</sup>.

V teratološki študiji pri kuncih so opažali 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/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza

koruzni škrob

smukec

Ovoj kapsule:

želatina

titanov dioksid (E171)

*Dodatno v Gabagamma 300 mg trdih kapsulah:*

rumeni železov oksid (E 172)

*Dodatno v Gabagamma 400 mg trdih kapsulah:*

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

PVC/Alu pretisni omot: 3 leta

Steklenička HDPE: 3 leta

Rok uporabnosti po odprtju:

Steklenička HDPE: 12 tednov

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Steklenička HDPE: Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

PVC/Alu pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/Alu pretisni omot ali steklenička HDPE s pokrovčkom PP.

Velikosti pakiranja:

Pretisni omoti:

20, 30, 50, 100, 200 (2 x 100) kapsul, trdih.

Stekleničke:

100 kapsul, trdih.

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**

100 mg: 5363-I-1595/11 (50 kapsul), 5363-I-1596/11 (100 kapsul)  
300 mg: 5363-I-1597/11 (50 kapsul), 5363-I-1597/11 (100 kapsul)  
400 mg: 5363-I-1600/11 (100 kapsul)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27.03.2008  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 10.07.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.12.2012