

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 z znanim učinkom:

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 nevropatične bolečine

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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 ločenem podpoglavju tega poglavja.

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 od 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 doseganje odmerka 2400 mg/dan je skupno 2 tedna in za doseganje odmerka 3600 mg/dan je skupno 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 v obdobju 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 bolniki 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 doseganje odmerka 2400 mg/dan je skupno 2 tedna in za doseganje odmerka 3600 mg/dan je skupno 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 povečanju odmerkov.

Uporaba pri starejših bolnikih (starejših od 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/ali pri tistih na hemodializi priporočamo prilagoditev odmerka, kot je opisano v tabeli 2. 100 mg kapsule gabapentina lahko uporabimo, v skladu z upoštevanjem priporočil 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 ^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 polnilni odmerek 300 do 400 mg, zatem pa 200 do 300 mg gabapentina po vsakih 4 urah hemodialize. Ob dneh brez dialize bolniki ne smejo dobiti gabapentina..

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.

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).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje in vedenje

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.

Akutni pankreatitis

Če se bolniku med zdravljenjem z gabapentinom pojavi akutni pankreatitis, je treba razmisliti o prenehanju dajanja gabapentina. (glejte poglavje 4.8).

Epileptični napadi

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 antiepileptikih so bili, pri zdravljenju neodzivnih bolnikov, ki prejemajo več kot en antiepileptik, poskusi ukinitve sočasnih antiepileptikov z namenom doseganja monoterapije z gabapentinom le malokrat 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.

Omotica, somnolenca, izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti

Zdravljenje z gabapentinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko zvečata pogostnost nezgodnih poškodb (padcev) pri starejših bolnikih. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o zmedenosti, izgubi zavesti in poslabšanju mentalnih sposobnosti. Zato je bolnikom treba svetovati naj bodo previdni, dokler ni znano, kako zdravilo učinkuje na njih.

Sočasna uporaba z opioidi

Bolnike, ki zahtevajo sočasno zdravljenje z opioidi, je treba skrbno spremljati glede znakov depresije osrednjega živčevja, npr. somnolence, sedacije in dihalne depresije. Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo gabapentin in morfin, se lahko povečajo koncentracije gabapentina. Odmerek gabapentina ali opioida je treba ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri starejših bolnikih (starejših od 65 let)

Sistematske študije gabapentina pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso bile opravljene. V 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 ugotovitev klinične raziskave v tej starostni skupini ne kažejo na drugačen profil neželenih učinkov kot je bil opažen pri mlajših bolnikih.

Pediatrična populacija

Učinki dolgotrajnega (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.

Zloraba in odvisnost

V zbirki podatkov iz obdobja trženja so poročali o primerih zlorabe in odvisnosti. Skrbno preverite, ali ima bolnik zlorabo drog v anamnezi, in bodite pri bolnikih pozorni na morebitne znake zlorabe gabapentina, npr. povpraševanje po zdravilu, povečanje odmerka, razvoj tolerance.

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 ogrožajočih, sistemskih preobčutljivostnih reakcijah kot je izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi, ki so 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.

Laboratorijske preiskave

Pri semikvantitativnem določanju skupnih beljakovin v seču s testnim lističem lahko dobimo lažno pozitivne izvide. Zato je pozitiven izvid dobljen s testnim lističem priporočljivo preveriti z metodami, ki temeljijo na drugačnem analitskem principu, npr. z biuretsko metodo, turbidimetrično metodo ali metodo z vezavo barvila oziroma že ugodoma uporabimo katero od naštetih alternativnih metod.

Zdravilo Gabagamma trde kapsule 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 literaturi in spontano so poročali o primerih dihalne depresije in/ali sedacije, povezane z uporabo gabapentina in opioidov. V nekaterih od teh poročil so avtorji menili, da je to še posebna težava pri kombinaciji gabapentina in opioidov, predvsem pri starejših bolnikih.

V študiji, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci (N=12), se je ob sočasnem dajanju 60 mg kapsule morfina z nadzorovanim sproščanjem 2 uri pred 600 mg kapsulo gabapentina, povprečna AUC gabapentina povečala za 44 % v primerjavi z AUC pri prostovoljcih, ki so prejeli gabapentin brez morfina. Zato je treba bolnike, ki zahtevajo sočasno zdravljenje z opioidi, skrbno nadzorovati glede pojava znakov depresije osrednjega živčevja, denimo somnolence, sedacije in dihalne depresije ter odmerik gabapentina ali opioida ustrezno zmanjšati.

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

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

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

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.

Med sočasno uporabo gabapentina in cimetidina so opazili, da se ledvično izločanje gabapentina malenkostno zmanjša, vendar ni pričakovati, da bi bilo to klinično pomembno..

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptičnimi zdravili na splošno

Tveganje za prirojene napake je pri otrocih mater, zdravljenih z antiepileptičnim zdravilom, povečano za faktor 2 – 3. Najpogosteje poročajo o zajčji ustnici, srčno-žilnih malformacijah in napakah nevralne cevi. Tveganje za prirojene malformacije je lahko med zdravljenjem z več antiepileptičnimi zdravili večje kot med monoterapijo, zato je pomembno, da se, kadar je le mogoče, odločimo za monoterapijo. Ženske v rodni dobi in ženske, za katere je verjetno, da bodo zanosile, se morajo posvetovati s specialistom, in če ženska načrtuje nosečnost, je treba potrebo po antiepileptičnem zdravljenju ponovno oceniti. Morebitna ukinitvev 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.

Ni mogoče zanesljivo sklepati ali uporaba gabapentina med nosečnostjo predstavlja večje tveganje za prirojene malformacije zaradi same epilepsije in dejstva, da so bila med vsako nosečnostjo, o kateri so poročali, prisotna tudi druga antiepileptična zdravila.

Dojenje

Gabapentin se izloča v materino mleko. Učinek na dojenega otroka ni znan, zato je treba gabapentin pri doječih materah uporabljati previdno. Gabapentin pri doječih materah uporabljamo samo, če koristi jasno presegajo tveganja.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

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 ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$). Kjer je bil neželeni učinek v kliničnih študijah opažen 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
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)
neznana	<i>preobčutljivostni sindrom, spremenljive sistemske reakcije, ki lahko vključujejo vročino, izpuščaj, hepatitis, limfadenopatijo, eozinofilijo in včasih tudi druge znake in simptome</i>
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	anoreksija, povečan apetit
občasni	hiperglikemija (najpogosteje opažena pri bolnikih s sladkorno boleznijo)
redki	hipoglikemija (najpogosteje opažena pri bolnikih s sladkorno boleznijo)
neznana	<i>hiponatriemija</i>
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	konvulzije, hiperkinezije, dizartrija, amnezija, tremor, nespečnost, glavobol, nenavadna občutenja kot so parestezije, hipestezije, motnje koordinacije, nistagmus, okrepljeni, oslavljeni ali odsotni refleksi
občasni	hipokinezija, poslabšanje mentalnih sposobnosti
redki	izguba zavesti
neznana	<i>druge motnje gibanja (npr. horeoatetozna, 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, izpuščaji, srbenje, akne
neznana	<i>Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multififormni eritem, alopecija, kožni izpuščaji z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4)</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, trzanje
neznana	<i>rabdomioliza, mioklonus</i>
Bolezni sečil	
neznana	akutna odpoved ledvic, inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	impotenca
neznana	<i>hipertrofija prsi, ginekomastija, spolna disfunkcija (vključno s spremembami libida, motnjami ejakulacije in anorgazmijo)</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	<i>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.</i>
Preiskave	
pogosti	znižanje koncentracije levkocitov, porast telesne mase
občasni	povišane vrednosti jetrnih testov SGOT(AST), SGPT (ALT) in bilirubina

neznana	<i>povečana vrednost kreatin-kinaze v krvi</i>
Poškodbe in zastrupitve	
pogosti	nezgodne poškodbe, zlomi, odrgnine
občasni	padec

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 bili 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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

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, izguba zavesti, 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: Antiepileptiki, Drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX12.

Mehanizem delovanja

Gabapentin zlahka prehaja v možgane in preprečuje epileptične napade pri številnih živalskih modelih epilepsije. Gabapentin nima afinitete za receptorje GABAA ali GABAB, prav tako ne spremeni presnove GABA. Ne veže se na receptorje za druge nevrotansmitorje v možganih in ne povzroča medsebojnih delovanj z natrijevimi kanalčki. Gabapentin se z veliko afiniteto veže na podenoto $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov. Menijo, da je vezava na podenoto $\alpha 2\delta$ lahko

vključena v antiepileptični učinek gabapentina pri živalih. Obsežno presejanje ni pokazalo nobene druge tarče zdravila, razen $\alpha 2\delta$.

Podatki iz številnih predkliničnih modelov so pokazali, da je lahko farmakološka aktivnost gabapentina posledica vezave na $\alpha 2\delta$ in s tem zmanjšanja sproščanja ekscitatornih nevrotansmitorjev v regijah osrednjega živčnega sistema. Taka aktivnost bi lahko bila osnova za antiepileptični učinek gabapentina. Pomena teh učinkov gabapentina na antikonvulzivno delovanje pri človeku še niso ugotovili.

Gabapentin je učinkovitost pokazal tudi pri več predkliničnih živalskih modelih za bolečino. Menijo, da specifična vezava gabapentina na podenoto $\alpha 2\delta$ povzroča več različnih aktivnosti, ki bi bile lahko odgovorne za analgetično aktivnost pri živalskih modelih. Analgetična aktivnost gabapentina se lahko pojavi v hrbtenjači in višjih možganskih centrih, kjer medsebojno deluje z descendntnimi potmi zaviranja bolečine. Pomen teh predkliničnih lastnosti za klinično delovanje pri človeku ni znan.

Klinična učinkovitost in varnost

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 placebo. 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 (≥ 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.

Biotransformacija

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.

V farmakokinetični študiji pri 24 zdravih pediatričnih preiskovancih, starih od 1 do 48 mesecev, so opazili za približno 30 % manjšo izpostavljenost (AUC), manjšo C_{max} in večji očistek glede na telesno maso, v primerjavi z razpoložljivimi podatki za otroke, starejše od 5 let.

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 Ae %, CL/F, Vd/F. Eliminacijsko farmakokinetiko (farmakokinetični parametri, ki ne vključujejo F, denimo CLr in T1/2) najbolje opišemo z linearno farmakokinetiko. Plazemske koncentracije gabapentina v stanju dinamičnega ravnovesja so predvidljive iz podatkov o enkratnem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

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.

Mutagenost

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 mikrojedov 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.

Teratogenost

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 študiji teratogenosti in 500, 1000 in 2000 mg/kg/dan v pre- in postnatalni študiji, so opazili 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/m².

V študiji teratogenosti pri kuncih so opazili povečano incidenco izgube ploda po vgnezditev 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

Ena kapsula vsebuje naslednje pomožne snovi:

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
Steklenica HDPE: 3 leta

Rok uporabnosti po odprtju:
Steklenica HDPE: 12 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Steklenica HDPE: Steklenico shranjujte tesno zaprto.
PVC/Alu pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Velikosti pakiranja:

Pretisni omoti:

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

Steklenice:

100 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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 Z ZDRAVILOM

H/08/00663/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.03.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 17.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.11.2015