

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег №	20090481
Разрешение №	8030 / 09.03.2010
Собрание №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Grimodin 600 mg film-coated tablets**  
**Grimodin 800 mg film-coated tablets**

Гримодин 600 mg филмирани таблетки  
Гримодин 800 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 600 mg съдържа 600 mg габапентин (gabapentin).  
Всяка филмирана таблетка от 800 mg съдържа 800 mg габапентин (gabapentin).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, конвексни и елипсовидни филмирани таблетки маркирани с концентрацията.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

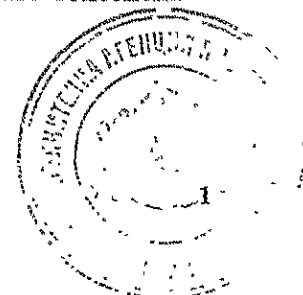
##### Епилепсия

Gabapentin е показан като допълваща терапия в лечението на парциалните гърчове с или без вторична генерализация при възрастни и деца на и над 6 годишна възраст (виж т. 5.1).

Gabapentin е показан като монотерапия при лечението на парциални гърчове с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст.

##### Лечение на периферна невропатична болка

Gabapentin е показан за лечение на периферна невропатична болка, като болезнена диабетна невропатия и след херпесна невралгия при възрастни.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Gabapentin може да бъде приеман с или без храна и таблетката трябва да бъде погълната цяла с достатъчно течност (например чаша вода).

За всички показания схемата на титриране при започване на лечението е описана в Таблица 1, която се препоръчва за възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст. Инструкциите за дозиране при деца под 12 години са предоставени в отделно подзаглавие по-нататък в този раздел.

Таблица 1		
Дозова схема – начално титриране		
Ден 1	Ден 2	Ден 3
300 mg веднъж дневно	300 mg два пъти дневно	300 mg три пъти дневно

### Епилепсия

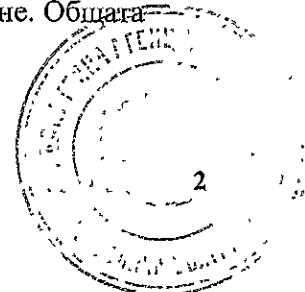
Епилепсията обикновено изисква дългосрочно лечение. Дозата се определя от лекуващия лекар според индивидуалната поносимост и ефикасност. Когато според мнението на клинициста има нужда от намаляване на дозата, прекъсване на лечението или замяна с друго лекарство, това трябва да става постепенно в рамките минимум на една седмица.

#### *Възрастни и юноши:*

В клинични проучвания ефективният дозов диапазон е от 900 до 3600 mg/дневно. Лечението може да започне чрез титриране на дозата, както е описано в Таблица 1 или чрез приложение на 300 mg три пъти на ден (TID) в Ден 1. След това, базирайки се на индивидуалния отговор на пациента и неговата поносимост, дозата може да бъде още повишена с 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максималната доза от 3600 mg/дневно. По-бавно титриране на дозировката на gabapentin може да е подходяща при отделни пациенти. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е 2 седмици и за достигане на 3600 mg/дневно е общо 3 седмици. Дозировки от 4800 mg/дневно са добре поносими в дългосрочни отворени клинични проучвания. Общата дневна доза трябва да бъде разделена в три отделни дози, максималният интервал между дозите не трябва да превишава 12 часа, за да се предотврати повторната поява на гърчове.

#### *Деца на и над 6 годишна възраст:*

Стартовата доза варира от 10 до 15 mg/kg/дневно и ефективната доза се достига чрез повишаващо се титриране за период от приблизително три дни. Ефективната доза на gabapentin при деца на и над 6 годишна възраст е от 25 до 35 mg/kg/дневно. Дози до 50 mg/kg/дневно са добре понесени в дългосрочно клинично проучване. Общата



дневна доза трябва да бъде разделена в три отделни дози, максималният интервал между дозите не трябва да превишава 12 часа.

Не е необходимо да се мониторираат плазмените концентрации на gabapentin, за да се оптимизира лечението с него. Още повече, gabapentin може да бъде използван в комбинация с други антиепилептични лекарства без опасения за промяна на плазмените концентрации на gabapentin или серумните концентрации на другите антиепилептични лекарства.

### *Периферна невропатична болка*

#### *Възрастни*

Лечението може да бъде започнато чрез титриране на дозата, както е описано в Таблица 1. Като алтернатива, стартовата доза е 900 mg/дневно, разделена в три еднакви дози. След това, базирайки се на индивидуалните отговор и поносимост на пациента, дозата може да бъде повишена още, по 300 mg/дневно на всеки 2-3 дни до максималната доза от 3600 mg/дневно. По-бавно титриране на дозата на gabapentin може да бъде подходяща при отделни пациенти. Минималното време за достигане на доза от 1800 mg/дневно е една седмица, за достигане на 2400 mg/дневно е общо 2 седмици, и за достигане на 3600 mg/дневно е общо 3 седмици.

При лечението на периферна невропатична болка, като болезнена диабетна невропатия и след-херпесна невралгия, ефикасността и безопасността не са изследвани в клинични проучвания, за период на лечение по-дълъг от 5 месеца. Ако пациентът се нуждае от прием на лекарството по-дълго от 5 месеца, за лечение на периферна невропатична болка, лекуващият лекар трябва да оцени клиничното състояние на пациента и да определи нуждата от допълнително лечение.

### **Инструкции за всички области на приложение**

При пациенти в тежко общо състояние, например ниско телесно тегло, след органична трансплантация и други, дозата трябва да бъде титрирана по-бавно, с използване на по-ниски дози или по-дълги интервали между повишаването на дозите.

#### Употреба при пациенти в старческа възраст (над 65 годишна възраст)

Пациентите в старческа възраст може да се нуждаят от корекция на дозата поради нарушената с възрастта бъбречна функция (виж Таблица 2). При възрастните пациенти може да са по-чести сомнолентност, периферен оток и астения.

#### Употреба при пациенти с бъбречни нарушения

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както е описано в Таблица 2 и/или тези на хемодиализа. Капсули Gabapentin от 100 mg могат да бъдат ползвани за да се следват препоръките за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност.

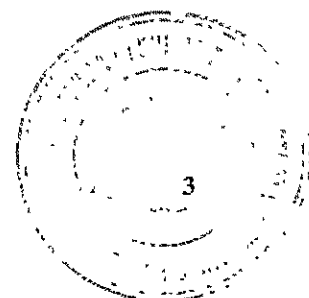


Таблица 2	
ДОЗИРОВКА НА ГАВАРЕНТИН ПРИ ВЪЗРАСТНИ ВЪЗ ОСНОВА НА БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ	
Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза(а) (mg/дневно)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150(b)-600
<15(c)	150(b)-300

(а) Общата дневна доза трябва да бъде приложена като три отделни дози. Редуцираните дози са за пациенти с влошена бъбречна функция (креатининов клирънс < 79 ml/min).

(б) Да бъде приложена като 300 mg през ден.

(с) при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min, дневната доза трябва да бъде намалена пропорционално на креатининовия клирънс (например, пациенти с креатининов клирънс 7,5 ml/min трябва да получат половината от дневната доза на пациентите с креатининов клирънс 15 ml/min).

#### Употреба при пациенти на хемодиализа

При анурични пациенти на хемодиализа, които никога не са получавали gabapentin, се препоръчва въвеждаща доза от 300 до 400 mg, след това 200 до 300 mg gabapentin след всеки 4 часа на хемодиализа. В свободните от хемодиализа дни не трябва да се приема gabapentin.

При пациенти с влошена бъбречна функция, които са на хемодиализа, поддържащата доза на gabapentin трябва да бъде базирана на препоръките за дозата от Таблица 2. В допълнение на поддържащата доза, се препоръчва допълнителна доза от 200 до 300 mg след всеки 4 час хемодиализа.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ако пациент развие остър панкреатит при лечение с gabapentin, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с gabapentin (виж т. 4.8).

Въпреки, че няма данни за рецидив на гърчовете с gabapentin, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да доведе до епилептичен статус (виж т. 4.2).



Както при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да имат повишаване на честотата на гърчовата активност или поява на нов тип гърчове при лечение с gabapentin.

Както при другите антиепилептични лекарства, опитите за прекратяване на придружаващи антиконвулсанти при лечението на рефрактерни пациенти на повече от едно антиепилептично лекарство, с цел да се постигне монотерапия с gabapentin, рядко имат успех.

Gabapentin се счита за неефективен по отношение на първично генерализирани гърчове, като абсансите и може да влоши тези гърчове при някои пациенти. Затова, gabapentin трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти със смесени гърчове, включващи и абсанси.

Не са провеждани системни проучвания при пациенти на и над 65 години с gabapentin. В едно двойно-сляпо проучване при пациенти с невропатична болка се наблюдавали сомнолентност, периферен оток и астения в по-висок процент при пациенти на възраст на и над 65 години, отколкото при по-млади пациенти. Отделно от тези данни, клинични проучвания в тази възрастова група не показват профил на страничните прояви, различен от наблюдавания при по-млади пациенти.

Ефектите от дългосрочното лечение (по-дълго 36 седмици) с gabapentin върху обучението, интелекта и развитието при деца и юноши не са проучени адекватно. Следователно, ползите от продължително лечение трябва да се съпоставят с рисковете, които то носи.

Суицидни идеации и поведение са били докладвани при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани плацебо контролирани проучвания с антиепилептични лекарства също показва леко повишен риск от суицидни намерения и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при gabapentin.

Поради това пациентите трябва да се наблюдават за признаци на суицидни идеации и поведение и трябва да се разгледа възможността за подходящо лечение. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешно медицинска помощ, ако забележат признаци на суицидни намерения и поведение.

### **Лабораторни тестове**

Фалшиво положителни резултати могат да бъдат получени при полуколичествено определяне на общия протеин в урината чрез тест-ленти. Поради това се препоръчва, такива положителни резултати от тест-ленти, да се потвърждават чрез методи, базирани на различен аналитичен принцип, като метода на Biuret, турбидиметричен тест или свързващи боя методи, или да се използват тези алтернативни тестове отначалото.



#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В проучване, включващо здрави доброволци (N=12), когато капсула морфин с контролирано освобождаване от 60 mg е приложена 2 часа преди капсула 600 mg gabapentin, средната gabapentin AUC се повишила с 44 % в сравнение с gabapentin, приложен без морфин. Поради това, пациентите трябва стриктно да се следят за признаци на депресия на ЦНС, като сомнолентност и дозата на gabapentin или морфина да бъдат намалени до подходящо ниво.

Не са наблюдавани взаимодействия между gabapentin и фенобарбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин.

Фармакокинетиката на gabapentin при равновесното ниво е подобна при здрави доброволци и пациенти с епилепсия, лекувани с него.

Едновременното приложение на gabapentin и орални контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинилестрадиол, не повлиява равновесната фармакокинетика на никоя от субстанциите.

Едновременното приложение на gabapentin с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, намалява бионаличността на gabapentin с до 24 %. Препоръчва се gabapentin да се приема най-рано два часа след приложение на антиациди.

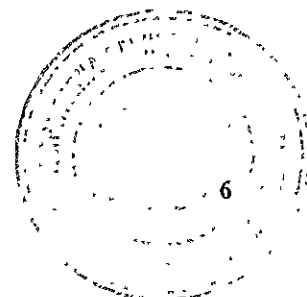
Бъбречната екскреция на gabapentin е непроменена от пробенецид.

Лекото снижаване на бъбречната екскреция на gabapentin, наблюдавано при едновременното приложение с циметидин не е от клинично значение.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Общи рискове, свързани с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти

Рискът от вродени дефекти е повишен 2-3 пъти в поколението на майки, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти. Най-често докладваните са заешка устна, сърдечно-съдови малформации дефекти на невралната тръба. Многокомпонентната антиепилептична терапия е свързана с по-висока честота на вродени малформации от монотерапията, поради това е важно да се прилага монотерапия, когато е възможно. Жените, които е вероятно да забременеят или имат потенциал да раждат, имат нужда от съвет от специалист и нуждата от антиепилептично лечение да се преразгледа, когато жената планира бременност. Не трябва да се предприема внезапно прекратяване на антиепилептичното лечение, тъй като това може да доведе до повторна поява на гърчовете, което може да има сериозни последици за майката и детето. Забавяне в развитието при деца на майки с епилепсия е наблюдавано рядко.



Не е възможно да се диференцира, дали забавеното развитие е причинено от генетични и социални фактори, майчината епилепсия, или антиепилептичното лечение.

#### Рискове свързани с gabapentin

Няма достатъчни данни за употребата на gabapentin при бременни.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалният риск при хората е неизвестен. Gabapentin не трябва да се използва при бременност, освен ако потенциалната полза за майката ясно надвишава потенциалният риск за плода.

Не може да се направи окончателно заключение, дали gabapentin е свързан с повишен риск от вродени малформации, когато се приема по време на бременност, поради епилепсията сама по себе си и наличието на съгътстващо антиепилептично лечение по време на всяка докладвана бременност.

Gabapentin се екскретира в човешкото мляко. Поради това, че не е известен ефектът върху кърмените деца, трябва да се вземат предпазни мерки, когато gabapentin се прилага при кърмеща майка. Gabapentin трябва да се използва при кърмещи жени, само когато ползата ясно превишава рисковете.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Gabapentin може да има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Gabapentin действа върху централната нервна система и може да причини сънливост и замаяност, или други подобни симптоми. Дори ако са в лека или умерена степен, тези нежелани ефекти могат да бъдат потенциално опасни при пациенти, които шофират или работят с машини. Това важи особено при началото на лечението и при увеличаване на дозата.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания при епилепсия (добавка или монотерапия) и невропатичната болка са дадени по-долу в списък, подредени според техния клас и честота (много чести (> 1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100) и редки (>1/10 000;<1/1 000). Където нежеланата лекарствена реакция е наблюдавана с различна честота в клиничните проучвания, тя е записана с най-високата докладвана честота.

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в ред по намаляваща сериозност.



### Заразяване и инфекции

Много чести: вирусни инфекции

Чести: пневмония, респираторни инфекции, инфекции на пикочните пътища, инфекции, отит на средното ухо

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения

Редки: тромбоцитопения

### Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (например уртикария)

### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, повишен апетит

### Психични нарушения

Чести: враждебност, объркване и емоционална нестабилност, депресия, безпокойство, нервност, абнормни мисли

Редки: халюцинации

### Нарушения на нервната система

Много чести: сомнолентност, замаяност, атаксия

Чести: конвулсии, хиперкинезии, дизартрия, амнезия, тремор, безсъние, главоболие, усещания като парестезии, хипестезии, координационни нарушения, нистагъм, повишени, намалени или липсващи рефлексии

Редки: двигателни нарушения (например хореоатетози, дискинезии, дистонии)

### Нарушения на окото

Чести: нарушения на зрението, като амблиопия, диплопия

### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: световъртеж

Редки: шум в ушите

### Сърдечни нарушения

Редки: палпитации

### Съдови нарушения

Чести: хипертензия, вазодилатация

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, бронхит, фарингит, кашлица, ринит

### Стомашно-чревни нарушения

Чести: повръщане, гадене, зъбни аномалии, гингивит, диария, коремна болка, диспепсия, констипация, сухота в устат и гърлото, метеоризъм

Редки: панкреатит



#### Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, жълтеница

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: оток на лицето, пурпура, най-често описвана като одраскване при физическа травма, обрив, сърбеж, акне

Редки: синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, алоpecia

#### Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Чести: артралгия, миалгия, болки в гърба, спазми

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: инконтиненция

Редки: остра бъбречна недостатъчност

#### Нарушения на половата система и млечните жлезии

Чести: импотентност

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: умора, треска

Чести: периферен или генерализиран оток, абнормна походка, астения, болка, неразположение, грипоподобен синдром

Редки: реакции при спиране на лечението (най-често безпокойство, безсъние, гадене, болки, потене), гръдна болка.

Внезапни неочаквани смъртни случаи са докладвани, при които не е намерена причинна връзка с лечението с gabapentin.

#### Изследвания

Чести: намаление на WBC (брой на белите кръвни телца), покачване на теллото

Редки: флукуации в нивото на кръвната глюкоза при пациенти с диабет, повишени чернодробни проби

#### Нараняване и интоксикация

Чести: случайно нараняване, фрактури, абразии

При лечение с gabapentin са докладвани случаи на остър панкреатит. Връзката с gabapentin е неясна (виж т. 4.4).

Инфекции на дихателната система, среден отит, конвулсии и бронхит са докладвани само в клиничните проучвания при деца. В допълнение, в клиничните проучвания при деца са докладвани по-често агресивно поведение и хиперкинезии.

## 4.9 Предозиране

Не е наблюдавана остра, животозастрашаваща токсичност при свръхдоза gabapentin до 49 g. Симптомите на предозиране включват замаяност, двойно виждане, неясен говор, сънливост, летаргия, и лека диария. Всички пациенти са се възстановили.

напълно с поддържащо лечение. Намалената абсорбция на gabapentin при по-високи дози може да ограничи абсорбцията на лекарството по време на предозирането и така да намали токсичността от свръхдозата.

Въпреки, че gabapentin може да бъде отстранен чрез хемодиализа, базирайки се на предишен опит, това обикновено не е необходимо. Обаче, при пациенти с тежко бъбречно нарушение, хемодиализата може да е показана.

Леталната перорална доза на gabapentin не е идентифицирана при мишки и плъхове, при дози от 8000 mg/kg.

Признаците на остра токсичност при животни включват атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

2.6 Антиепилептици и антиконвулсанти: централна нервна система

2.10 Аналгетици и антипиретици: централна нервна система

АТС код: N03AX12

Точният механизъм на действие на gabapentin е неизвестен.

Gabapentin е структурно свързан с невротрансмитера GABA (гама-аминомаслена киселина), но неговия механизъм на действие е различен от механизма на действие на някои други активни субстанции, които взаимодействат с GABA-синапсите, включително валпроат, барбитурати, бензодиазепини, инхибитори на GABA-трансаминазата, инхибитори на обратното поемане на GABA, GABA агонисти, и предшественици на GABA. *In vitro* проучвания с маркиран с изотоп gabapentin характеризираха ново пептид-свързващо място в мозъчна тъкан на плъх, включително в неокортекса и хипокампа, което може да е свързано с антиконвулсантната и аналгетична активност на gabapentin и неговите структурни производни. Свързващото място на gabapentin е идентифицирано като алфа<sub>2</sub>-делта субединица на волтаж-зависимите калциеви канали.

Gabapentin в клинично значими концентрации не се свързва с рецепторите на друго познато лекарство или невротрансмитер в мозъка, включително GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, бензодиазепинови, глутаматни, глицин или N-methyl-D-aspartate рецептори.

Gabapentin не взаимодейства с натриевите канали *in vitro* и по това се различава от фенитоина и карбамазепина. Gabapentin частично редуцира отговорите на глутаматния агонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) в някои тест-системи *in vitro*, но само при концентрации по-големи от 100 μM, каквито не се постигат *in vivo*.

Gabapentin слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери *in vitro*.

Приложението на gabapentin при пълнолетни повишава обмяната на GABA някои мозъчни региони по начин подобен с натриевият валпроат, въпреки че това са различни области в мозъка. Значението на тези различни действия на gabapentin за антиконвулсантния ефект, остава да бъде установено. При животни, gabapentin лесно навлиза в мозъка и предотвратява гърчове от максимален електрошок, от химични конвулсанти, включително инхибитори на синтеза на GABA и в генетични модели на гърчове.

Клинично проучване на допълващото лечение на парциални гърчове при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до 12 години, показва разлика, която не е статистически значима в 50 % честота на отговарящи в полза на групата с gabapentin в сравнение с плацебо. Допълнителни последващи анализи за честотата според възрастта, не разкриват статистически значим ефект на възрастта, нито като продължителна, нито като дихотомна променлива (възрастови групи 3-5 и 6-12 години). Данните от този допълнителен последващ анализ са обобщени в таблицата по-долу:

<b>Отговор (<math>\geq 50\%</math> Подобрили) от лечението и възрастова МИТТ* популация</b>			
<b>Възрастова категория</b>	<b>Плацебо</b>	<b>Gabapentin</b>	<b>P-стойност</b>
< 6 годишна възраст	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 до 12 годишни	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*Модифицираната подлежаща на лечение популация е определена като всички пациенти рандомизирани за проучването лечение, които също имат и подходящи за оценка дневници на гърчовете, налични за 28 дни по време на изходната и двойно-сляпата фази.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Сред перорално приложение, пиковите плазмени концентрации на gabapentin се наблюдават в рамките на 2 до 3 часа. Бионаличността на gabapentin (абсорбираната фракция от дозата) има тенденция да спада с увеличение на дозата. Абсолютната бионаличност на капсула от 300 mg е приблизително 60 %. Храната, включително диета с високо съдържание на мазнини няма клинично зависим ефект върху фармакокинетиката на gabapentin.

Фармакокинетиката на gabapentin не се повлиява от повторното приложение. Въпреки, че плазмените концентрации на gabapentin са основно между 2  $\mu\text{g/ml}$  и 20  $\mu\text{g/ml}$  в клинични проучвания, тези концентрации не предсказват безопасността или ефикасността. Фармакокинетичните параметри са дадени в Таблица 3.

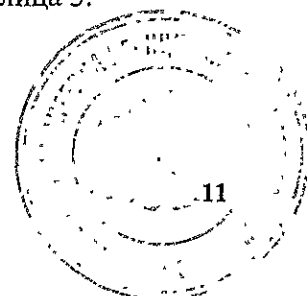


Таблица 3

Обобщение на средните (% CV) равновесни фармакокинетични параметри на gabapentin след приложение на всеки осем часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Среден	%CV	Среден	%CV	Среден	%CV
$C_{max}$ (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{max}$ (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg.hr/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{max}$  = Максимална равновесна плазмена концентрация

$t_{max}$  = Време за достигане на  $C_{max}$

T1/2 = елиминационен полуживот

AUC(0-8) = Равновесна област под кривата плазмена концентрация - време от 0 до 8 час след прием на дозата

Ae% = Процент на екскретираната непроменена част от дозата в урината от 0 до 8 час след прием на дозата

NA = Не-налични

#### Разпределение

Gabapentin не се свързва с плазмените протеини и има обем на разпределение, равен на 57,7 литра. При пациенти с епилепсия, концентрациите на gabapentin в цереброспиналната течност (CSF) са приблизително 20 % от съответстващите равновесни плазмени концентрации. Gabapentin присъства в кърмата на кърмещите жени.

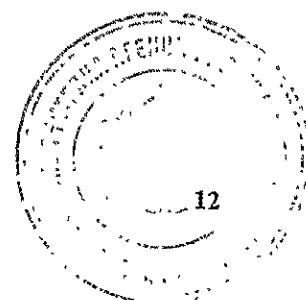
#### Метаболизъм

Няма данни за метаболизма на gabapentin при хора. Gabapentin не индуцира хепаталните ензими със смесени функции оксидази, отговорни за лекарственния метаболизъм.

#### Елиминирање

Gabapentin се елиминира непроменен единствено чрез бъбречна екскреция. Елиминационният полуживот на gabapentin е независим от дозата и е средно 5 до 7 часа.

При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с увредена бъбречна функция, плазмения клирънс за gabapentin е редуциран.



Константата на степента на елиминация на gabapentin, плазмения клирънс и бъбречния клирънс са директно пропорционални на креатининовия клирънс.

Gabapentin се отстранява от плазмата чрез хемодиализа. Необходима е корекция на дозата при пациенти с компрометирана бъбречна функция или такива на хемодиализа (виж т. 4.2).

Фармакокинетиката на gabapentin при деца е установена при 50 здрави пациента на възраст между 1 месец и 12 години. Най-общо, плазмените концентрации на gabapentin при деца > 5 годишна възраст са подобни на тези при възрастни, дозирани на база mg/kg.

#### Линейност/Не-линейност

Бионаличността на gabapentin (абсорбираната част от дозата) намалява при увеличаване на дозата, което нарушава води до не-линейност на фармакокинетичните параметри, които включват бионаличният параметър (F) например Ae%, CL/F, Vd/F. Елиминационната фармакокинетика (фармакокинетични параметри, които не включват F като CL<sub>T</sub> и T<sub>1/2</sub>), се описва най-добре от линейната фармакокинетика. Равновесните плазмени концентрации на gabapentin са предвидими от данните за единична доза.

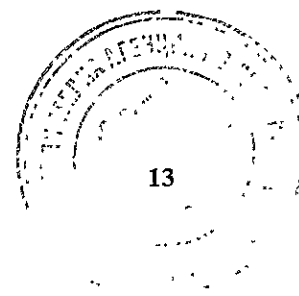
### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Канцерогенеза

Gabapentin е даван в диетата на мишки по 200, 600, и 2000 mg/kg/дневно и на плъхове по 250, 1000, и 2000 mg/kg/дневно в продължение на две години. Статистически значимо повишаване в честотата на панкреасните ацинарно-клетъчни тумори е намерено само при мъжките плъхове при най-високата доза. Пиковите плазмени концентрации при плъхове при 2000 mg/kg/дневно са 10 пъти по-високи от плазмените концентрации при хора, с дозировка 3600 mg/дневно. Панкреатичните ацинарно-клетъчни тумори при плъхове са с ниска степен на малигненост, не повлияващи преживяемостта, не метастазират или не инвазират околните тъкани, и са подобни на тези, наблюдавани при конкурентните контроли. Значението на тези ацинарно-клетъчни тумори при мъжките плъхове за канцерогенния риск при хора е неясно.

#### Мутагенеза

Gabapentin не показва генотоксичен потенциал. Не е мутагенен *in vitro* в стандартни тестове с бактериални клетки или клетки на бозайници. Gabapentin не индуцира структурни хромозомни аберации в клетки на бозайници *in vitro* или *in vivo*, и не индуцира микронуклеарни образувания в костния мозък на хамстери.



## Нарушения във фертилитета

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове при дози до 2000 mg/kg (приблизително пет пъти максималната дневна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност).

## Тератогенеза

Gabapentin не повишава честотата на малформациите, в сравнение с контролите, в поколенията на мишки, плъхове и зайци при дози съответно до 50, 30 и 25 пъти дневната доза при хора от 3600 mg, (съответно четири, пет или осем пъти човешката дневна доза на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност).

Gabapentin индуцира забавена осификация на черепа, прешлените, предните и задните крайници при гризачи, което е показателно за фетално забавяне на растежа. Тези ефекти се наблюдават, когато бременните мишки получават перорални дози от 1000 или 3000 mg/kg/дневно по време на органогенезата и при плъхове, на които е даван 500, 1000, или 2000 mg/kg преди и по време на чифтосването и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти дозата при хора от 3600 mg на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.

Не са наблюдавани ефекти при бременни мишки, на които са давани 500 mg/kg/дневно (приблизително 1/2 от дневната доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност).

Повишена честота на хидроутерус и/или хидронефроза са наблюдавани при плъхове, на които са давани 2000 mg/kg/дневно, в общо проучване на фертилитета и репродуктивността, 1500 mg/kg/дневно в тератологично проучване, и 500, 1000, и 2000 mg/kg/дневно в перинатално и постнатално проучване. Значението на тези данни е неизвестно, но те са свързани със забавено развитие. Тези дози също са приблизително 1 до 5 пъти дозата при хора от 3600 mg на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.

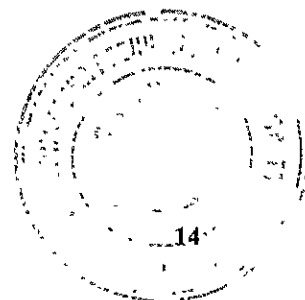
В тератологично проучване при зайци, се наблюдава повишена честота на пост-имплантационна фетална загуба, при дози от 60, 300, и 1500 mg/kg/дневно по време на органогенезата. Тези дози са приблизително 1/4 до 8 пъти дневната доза при хора от 3600 mg на база mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина:

- Повидон К-90
- Кросповидон
- Полоксамер 407
- Магнезиев стеарат



**Обвивка:**

Опадрай 20A28569 (хидроксипропилцелулоза, талк).

**6.2 Несъвместимости**

Не приложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са пакетирани в PVC+PVDC/Alu блистер.

Налични са опаковки от 10, 50, 60, (а също и 100, 120 – но не за България) таблетки.

Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**EGIS Pharmaceuticals PLC**  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.  
УНГАРИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**  
Юли, 2009

