

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

Δ

Gabagamma® 100, 100 mg, kapsule, tvrde

INN: gabapentin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda od 100 mg sadrži 100 mg gabapentina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda od 100 mg sadrži 22,5 mg laktoze, bezvodne.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Tvrda želatinska kapsula, veličine 3, sa belim neprovidnim telom i kapicom, napunjene praškom bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Gabapentin se primenjuje kao dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih i dece starosti 6 godina i starije (videti odeljak 5.1)

Gabapentin je indikovao kao monoterapija u lečenju parcijalnih konvulzija sa ili bez sekundarnih generalizovanih konvulzija kod odraslih i adolescenata starosti od 12 i više godina.

Terapija perifernog neuropatskog bola

Gabapentin se primenjuje za lečenje perifernog neuropatskog bola poput bolne dijabetesne neuropatije i postherpetičke neuralgije kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Shema titracije za sve indikacije za početak terapije data je u Tabeli br. 1 i ona se preporučuje kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i starije. Preporuke vezane za doziranje kod dece mlađe od 12 godina date su u posebnom odeljku dalje u tekstu.

Tabela br. 1 – Shema doziranja – početna titracija

1.dan	2.dan	3.dan
300 mg, jedanput dnevno	300 mg, dvaput dnevno	300 mg, tri puta dnevno

Obustavljanje primene gabapentina

U skladu sa aktuelnom kliničkom praksom, obustavljanje primene gabapentina treba izvršiti postepenim smanjivanjem doze tokom perioda od najmanje nedelju dana, nezavisno od indikacije.

Epilepsija

Epilepsija je bolest koja zahteva dugotrajno lečenje. Dozu gabapentina određuje lekar na osnovu individualne podnošljivosti i efikasnosti.

Odrasli i adolescenti

U kliničkim studijama, efektivni dozni raspon se kreće od 900 do 3600 mg/dan. Lečenje može da se započne primenom doze od 300 mg, tri puta na dan prvoga dana, ili titriranjem doze kako je opisano u Tabeli br. 1. Potom, na osnovu individualnog odgovora pacijenta i podnošljivosti, doza se može dalje povećavati za po 300 mg na dan na svaka 2-3 dana sve do maksimalne doze od 3600 mg/dan.

Kod pojedinih pacijenata može biti potrebno i sporije (postepenije) povećanje doze. Minimalno vreme tokom koga treba dostići dozu od 1800 mg/dan je nedelju dana, da bi se dostigla doza od 2400 mg/dan potrebno je ukupno 2 nedelje, a da bi se dostigla doza od 3600 mg/dan potrebno je ukupno 3 nedelje. Doze do 4800 mg/dan su bile dobro podnošene u dugotrajnim, otvorenim kliničkim studijama. Ukupnu dnevnu dozu treba podeliti na tri pojedinačne doze, a maksimalni interval između doza ne sme biti duži od 12 sati kako bi se sprečila pojava tzv. *probojnih* konvulzija.

Deca uzrasta 6 godina i starija

Početna doza treba da se kreće između 10 i 15 mg/kg/dan, a efektivna doza treba da se postigne titracijom doza tokom perioda od približno tri dana. Efektivna doza gabapentina kod pedijatrijskih pacijenata starih 6 i više godina je 25 do 35 mg/kg/dan. Podnošljivost doza do 50 mg/kg/dan je bila dobra u dugotrajnoj kliničkoj studiji. Ukupnu dnevnu dozu treba podeliti u tri pojedinačne doze, a maksimalni interval između doza ne sme biti duži od 12 sati.

Praćenje koncentracije gabapentina u plazmi nije neophodno da bi se optimalizovala terapija gabapentinom. Takođe, gabapentin se može koristiti u kombinaciji sa drugim antiepilepticima bez obzira da će doći do promena u plazma koncentraciji kako gabapentina tako i drugih antiepileptika.

Periferni neuropatski bol

Odrasli

Lečenje se može započeti titracijom doze kako je opisano u Tabeli br.1. Alternativno, početna doza je 900 mg/dan, podeljena u tri jednake doze, a može se povećavati po potrebi, zavisno od individualnog odgovora pacijenata i podnošljivosti, za po 300 mg/dan na svaka 2-3 dana do maksimalne doze od 3600 mg/dan. Kod nekih pacijenata može biti potrebno i sporije (postepenije) povećanje doze. Minimalno vreme za dostizanje terapijske doze od 1800 mg/dan je jedna nedelja, za postizanje doze od 2400 mg/dan potrebno je ukupno 2 nedelje, a za 3600 mg/dan tri nedelje ukupno.

U lečenju perifernog neuropatskog bola, kao što je to slučaj kod bolne dijabetesne neuropatije i postherpetične neuralgije, efikasnost i bezbednost leka nisu posmatrani u kliničkim studijama u periodu dužem od 5 meseci. Ako lečenje pacijenata od perifernog neuropatskog bola zahteva period duži od 5 meseci, lekar, na osnovu pacijentovog stanja, treba da proceni da li je neophodna dalja terapija.

Uputstvo za sve indikacije

Kod pacijenata sa lošim opštim zdravstvenim stanjem, npr. sa malom telesnom masom, posle transplantacije organa i sl., potrebna je sporija titracija doze korišćenjem manjih doznih jačina ili dužih intervala između povećanja doze.

Upotreba kod starijih pacijenata (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata može da bude potrebno prilagođavanje doze zbog slabljenja bubrežne funkcije sa starošću (videti Tabelu br. 2). Somnolencija, periferni edemi i astenija mogu da budu češći kod starijih pacijenata.

Prilagođavanje doza kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega

Prilagođavanje doze se preporučuje kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega kao što je opisano u Tabeli br. 2 i/ili kod pacijenata koji su na hemodijalizi.

Pacijentima sa insuficijencijom bubrega preporučuje se primena gabapentin kapsula u dozi od 100 mg, kako bi se pratile navedene preporuke za doziranje.

Tabela br.2

Doza gabapentinakod odraslih bazirana na funkciji bubrega	
Klirens kreatinina (mL/min)	Ukupna dnevna doza ^a (mg/dan)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^aUkupnu dnevnu dozu treba podeliti u tri pojedinačne doze. Smanjene doze se primenjuju kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 79 mL/min).

^bPrimenjuje se kao doza od 300 mg svaki drugi dan.

^cKod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min, dnevnu dozu treba smanjiti u proporciji sa smanjenim klirensom kreatinina (npr. pacijenti sa klirensom kreatinina od 7,5 mL/min treba da dobije polovinu dnevne doze za pacijenta sa klirensom kreatinina od 15 mL/min).

Upotreba kod pacijenata na hemodijalizi

Kod pacijenata sa anurijom koji su na hemodijalizi i koji nikada ranije nisu uzimali gabapentin, preporučuje se udarna doza od 300 do 400 mg, a zatim doza gabapentina od 200 do 300 mg na svaka 4 sata tokom hemodijalize. U danima kada pacijent ne ide na hemodijalizu, ne bi trebalo da bude na terapiji gabapentinom.

Kod pacijenata sa poremećajima funkcije bubrega koji su na hemodijalizi, doza održavanja gabapentina treba da se bazira na preporukama za doziranje koje su date u Tabeli br.2. Osim doze održavanja, preporučuje se primena dodatne doze od 200 do 300 mg nakon svake 4 časovne hemodijalize, se preporučuje.

Način primene

Oralna primena

Gabapentin se može uzimati sa ili bez hrane, a kapsule treba progutati cele sa dovoljnom količinom tečnosti (npr. sa čašom vode).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lekom izazvan osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Teške, životno-ugrožavajuće reakcije preosetljivosti na lek kao što su lekom izazvan osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS - *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) zapažene su kod pacijenata koji su na terapiji antiepilepticima, uključujući i gabapentin (videti odeljak 4.8).

Treba imati u vidu da se rane manifestacije preosetljivosti, kao što su visoka temperatura ili limfadenopatija, mogu javiti i bez pojave osipa. U slučaju pojave navedenih znakova i simptoma pacijenta treba odmah pregledati. Primenu gabapentina treba prekinuti ukoliko se ne može utvrditi alternativna etiologija tih znakova i simptoma.

Anafilaksa

Gabapentin može da izazove anafilaksu. Znaci i simptomi kod prijavljenih slučajeva uključuju otežano disanje, oticanje usana, grla, jezika i hipotenziju koja zahteva hitnu lekarsku intervenciju. Pacijentima treba savetovati da prekinu uzimanje gabapentina i potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko iskuse znake ili simptome anafilakse.

Suicidne ideje i ponašanje

Kod nekoliko indikacija zabeležene su suicidalne ideje i ponašanje kod pacijenata lečenih antiepilepticima. Meta-analiza randomizovanih placebo kontrolisanih studija sa antiepileptičkim lekovima takođe je pokazala malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod primene gabapentina.

Iz tog razloga mora da se prati pojava znakova suicidalnih ideja i ponašanja kod pacijenata i da se razmotri primena odgovarajuće terapije. Savetuje se pacijentima (kao i onima koji se o njima brinu) da potraže medicinski savet ukoliko se pojave znaci suicidalnih ideja i ponašanja.

Akutni pankreatitis

Ukoliko se kod nekog pacijenta razvije akutni pankreatitis u toku terapije gabapentinom, treba razmotriti prekid primene gabapentina (videti odeljak 4.8).

Konvulzije

Iako nema podataka o tzv. *rebound* konvulzijama tokom primene gabapentina, nagli prekid primene antikonvulzivnih lekova kod pacijenata sa epilepsijom može da dovede do *status epilepticus-a*. (videti odeljak 4.2).

Kao što je to slučaj i kod drugih antiepileptičkih lekova, kod nekih pacijenata može da dođe do povećanja učestalosti napada epilepsije ili pojave novih vrsta napada posle primene gabapentina.

Kao i kod drugih antiepileptičkih lekova, pokušaj da se pacijent koji slabo reaguje na terapiju sa više antiepileptika prevede na monoterapiju gabapentinom, ne dovodi do uspeha.

Gabapentin se ne smatra efikasnim lekom za lečenje generalizovanih napada, kao što je *absence* napad i može da pogorša napade kod nekih pacijenata. Zbog toga gabapentin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa mešanim napadima koje uključuju i *absence* napad.

Vrtoglavica, pospanost, gubitak svesti, konfuzija i mentalni poremećaji

Terapija gabapentinom je povezana sa vrtoglavicom i pospanošću, što može povećati učestalost pojave slučajnih zadesnih povreda (padova) kod starije populacije. Takođe postoje postmarketinški izveštaji o gubitku svesti, konfuziji i oštećenju mentalne funkcije. Zbog toga, pacijente treba savetovati da budu oprezni dok se ne utvrde kako lek utiče na njih, uzimajući u obzir navedena neželjena dejstva.

Istovremena primena sa opioidima

Pacijente koji zahtevaju istovremenu terapiju sa opioidima treba pažljivo pratiti zbog pojave eventualnih znakova depresije centralnog nervnog sistema (CNS), kao što su pospanost, sedacija i respiratorna depresija. Pacijenti koji koriste gabapentin i morfin istovremeno mogu doživeti povećanje koncentracije gabapentina. Neophodno je odgovarajuće smanjenje doze gabapentina ili opioidnog analgetika (videti odeljak 4.5).

Respiratorna depresija

Gabapentin je povezan sa teškom depresijom disajnih puteva. Pacijenti sa oslabljenom respiratornom funkcijom, respiratornim ili neurološkim oboljenjem, oštećenjem bubrega, istovremenom upotrebom depresora CNS-a i starije osobe, mogu imati veći rizik od nastanka ove teške neželjene reakcije. Kod ovih pacijenata može biti potrebno prilagođavanje doze.

Upotreba kod starijih pacijenata (≥ 65 godina)

Nije bilo sistematski sprovedenih studija sa gabapentinom kod pacijenata starosti od 65 godina i više. U jednoj dvostruko slepoj studiji sprovedenoj na pacijentima sa neuropatskim bolom, somnolencija, periferni edem i astenija su se javljali češće kod starijih od 65 godina, nego kod mlađih pacijenata. Osim navedenih

nalaza, klinička istraživanja u ovoj grupi pacijenata nisu ukazala da se profil neželjenih dejstava razlikuje u odnosu na mlađu populaciju.

Pedijatrijska populacija

Efekti dugotrajne terapije gabapentinom (duže od 36 nedelja) na učenje, inteligenciju i razvoj kod dece i adolescenata nisu proučavani. Zbog toga je neophodno proceniti korist dugotrajne terapije u odnosu na potencijalni rizik.

Zloupotreba i zavisnost

Tokom postmarketinške primene leka zabeleženi su slučajevi zloupotrebe i zavisnosti. Potrebno je pažljivo proceniti anamnezu pacijenta da bi se utvrdilo eventualno postojanje zloupotrebe lekova, a pacijenta treba pratiti kako bi se uočili mogući znaci zloupotrebe gabapentina (npr. izražena potreba za lekom, povećanje doze, razvoj tolerancije).

Laboratorijske analize

Mogu se pojaviti lažno pozitivni rezultati semikvantitativnog određivanja ukupnih proteina u urinu merenih brzom metodom pomoću štapića (*dipstick* test). Stoga se preporučuje da se svaki takav pozitivan rezultat ovim testom potvrdi korišćenjem neke od drugih laboratorijskih metoda (Biuret metoda, turbidimetrijska metoda ili kolorimetrijska metoda (vezivanja boja) ili upotrebom ovih alternativnih metoda od samog početka.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Postoje spontani i izveštaji iz literature o slučajevima respiratorne depresije i/ili sedacije povezanim sa upotrebom gabapentina i opioida. U nekim od ovih izveštaja, autori smatraju posebno zabrinjavajućim kombinaciju gabapentina i opioida, naročito kod starijih pacijenata.

U jednoj studiji sprovedenoj na zdravim dobrovoljcima (N=12), kada je kapsula morfina od 60 mg sa kontrolisanim oslobađanjem primenjena 2 sata pre kapsule gabapentina od 600 mg, srednja vrednost PIK gabapentina se povećala za 44% u odnosu na vrednost dobijenu posle primene samog gabapentina. Pacijente koji istovremeno primaju opioide treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova depresije centralnog nervnog sistema kao što su somnolencija, sedacija i depresija disanja, a dozu gabapentina ili opioida treba smanjiti do odgovarajućeg nivoa, prema potrebi.

Nisu zabeležene interakcije između gabapentina i fenobarbitona, fenitoina, valproinske kiseline ili karbamazepina.

Farmakokinetika gabapentina u stanju ravnoteže je slična kod zdravih ispitanika i pacijenata sa epilepsijom koji se leče tim antiepilepticima.

Istovremena primena gabapentina sa oralnim kontraceptivnim lekovima koji sadrže noretindron i/ili etinilestradiol ne utiče na farmakokinetiku u ravnotežnom stanju nijednog od navedenih lekova.

Istovremena primena gabapentina i antacida koji sadrže aluminijum i magnezijum smanjuje biološku raspoloživost gabapentina za oko 24%. Zbog toga se preporučuje uzimanje gabapentina najranije dva sata nakon primene antacida.

Probenecid ne utiče na izlučivanje gabapentina putem bubrega.

Neznatno smanjenje izlučivanja gabapentina putem bubrega, zapaženo je kada se gabapentin primeni zajedno sa cimetidinom, ali se ne očekuje klinički značaj.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opšti rizik vezan za epilepsiju i primenu antiepileptika u trudnoći

Rizik od kongenitalnih oštećenja kod novorođenčadi čije su majke tokom trudnoće uzimale antiepileptike se povećava za faktor 2-3. Najčešće se javljaju rascjep gornje usne, kardiovaskularne malformacije i defekti neuralne tube. Multipla antiepileptička terapija može biti povezana sa povećanjem rizika za pojavu kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju i zbog toga se monoterapija preporučuje kad god je to moguće. Preporučuje se da žene koje planiraju trudnoću i žene koje su u generativnom periodu pre začeća zajedno sa svojim lekarom revidiraju dosadašnju terapiju. Nikako ne treba naglo prekidati terapiju, jer to može dovesti do probojnih konvulzija i posledično do pogoršanja stanja pacijentkinje i deteta. Usporen razvoj kod dece čije su majke obolele od epilepsije je retko zabeležen, ali nije moguće dokazati zašto se pojavio usporen razvoj deteta (genetički faktori, socijalni faktori, majčina epilepsija ili antiepileptička terapija).

Rizik povezan sa primenom gabapentina

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primeni gabapentina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik primene kod ljudi nije poznat. Gabapentin se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim kada prema proceni lekara, moguća korist za majku jasno prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Ne može se doneti konačni zaključak o povezanosti primene gabapentina u trudnoći sa povećanim rizikom pojave kongenitalnih malformacija, zato što epilepsija sama po sebi, kao i druga antiepileptička terapija mogu takođe biti povezani sa nastankom malformacija.

Dojenje

Gabapentin se izlučuje u humano mleko. Pošto je efekat gabapentina na odojče nepoznat, treba ga oprezno primenjivati kod pacijentkinja koje doje. Gabapentin se može primenjivati tokom dojenja samo ako, prema proceni lekara, moguća korist jasno prevazilazi moguće rizike.

Plodnost

U studijama na životinjama gabapentin nije ispoljio uticaj na fertilitet (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Gabapentin može da ima minimalan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Gabapentin deluje na nivou centralnog nervnog sistema i može da izazove pospanost, vrtoglavicu ili druge slične simptome. Čak iako su oni samo blagog ili umerenog stepena, ova neželjena dejstva mogu da budu potencijalno opasna kod pacijenata koji upravljaju vozilom ili rukovanja mašinama. Ovo je posebno izraženo na početku terapije ili nakon povećanja doze.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene dejstva su praćena tokom kliničkih studija u terapiji epilepsije (monoterapija i dodatna terapija) i kod neuropatskog bola, i prikazana su u tabeli koja sledi podeljena po klasi i učestalosti (veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$). Neželjena dejstva koja su se javila u različitim frekvencijama tokom kliničkih studija su navedena sa najvećom učestalošću koja je uočena.

Dodatne neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu, navedene su u tabeli kao nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka) i napisana su *italic* fontom.

Za svaku grupu učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	
Veoma česta Česta	virusne infekcije pneumonija, respiratorne infekcije, infekcije urinarnog trakta, infekcije, zapaljenje srednjeg uha (otitis media)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Česta Nepoznata učestalost	leukopenija <i>trombocitopenija</i>
Poremećaji imunskog sistema	
Povremena Nepoznata učestalost	alergijske reakcije (npr. urtikarija) <i>sindrom preosetljivosti, sistemska reakcija sa različitim manifestacijama koje uključuju groznicu, osip, hepatitis, limfadenopatiju, eozinofiliju i ponekad druge znakove i simptome, anafilaksa (videti odeljak 4.4)</i>
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta Povremena	anoreksija, povećan apetit hiperglikemija (najčešće se javlja kod pacijenata sa dijabetes melitusom)
Retka Nepoznata učestalost	hipoglikemija (najčešće se javlja kod pacijenata sa dijabetes melitusom) <i>hiponatremija</i>
Psihijatrijski poremećaji	
Česta Povremena Nepoznata učestalost	hostilnost (neprijateljsko ponašanje), konfuzija i emocionalna labilnost, depresija, anksioznost, nervoza, neprilagođeno razmišljanje agitacija <i>halucinacije</i>
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česta Česta Povremena Retka	somnolencija, vrtoglavica, ataksija konvulzije, hiperkinezija, poremećaj govora, amnezija, tremor, nesanica, glavobolja, poremećaji kao što su parestezija, hipoestezija, poremećaj koordinacije pokreta, nistagmus, pojačani, oslabljeni ili odsustvo refleksa hipokinezija, mentalni poremećaji gubitak svesti



Nepoznata učestalost	<i>ostali motorni poremećaji (npr. horeoatetoza, diskinezija, distonija)</i>
Poremećaji oka	
Česta	poremećaji vida kao što su ambliopija, diplopija
Poremećaji uha i labirinta	
Česta	vertigo
Nepoznata učestalost	<i>tinitus</i>
Kardiološki poremećaji	
Povremena	palpitacije
Vaskularni poremećaji	
Česta	hipertenzija, vazodilatacija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Česta	dispneja, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis
Retka	respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	povraćanje, mučnina, stomatološke abnormalnosti, gingivitis, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, suva usta ili grlo, flatulencija
Nepoznata učestalost	<i>pankreatitis</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	edem lica, purpura, veoma često opisana kao modrice nastale posle fizičke traume, osip, svrab, akne
Nepoznata učestalost	<i>Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, eritema multiforme, alopecija, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (videti odeljak 4.4)</i>
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog i tkiva	
Česta	artralgija, mijalgija, bol u leđima, trzaji
Nepoznata učestalost	<i>rabdomioliza, mioklonus</i>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznata učestalost	<i>akutna bubrežna insuficijencija, inkontinencija</i>

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojke

Česta	impotencija
Nepoznata učestalost	<i>hipertrofija dojki, ginekomastija, seksualna disfunkcija (uključujući promene libida, poremećaj ejakulacije i anorgazmija)</i>

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česta	umor, groznica
Česta	periferni edemi, poremećaj u hodu, astenija, bol, malaksalost, sindrom sličan gripu
Povremena	generalizovani edem
Nepoznata učestalost	<i>reakcije obustave leka (najčešće napetost, nesanica, mučnina, bolovi, znojenje), bol u grudima. Zabeleženi su iznenadni neobjašnjivi smrtni slučajevi za koje uzročno posledična veza sa gabapentinom nije dokazana.</i>

Laboratorijska ispitivanja

Česta	smanjen broj leukocita, povećanje telesne mase
Povremena	povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre SGOT (AST), SGPT (ALT) i bilirubina
Nepoznata učestalost	<i>Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi</i>

Povreda i trovanje

Česta	zadesne povrede, frakture, ogrebotine
Povremena	padovi

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznata učestalost	<i>hepatitis, žutica</i>
----------------------	--------------------------

U toku primene gabapentina prijavljeni su slučajevi akutnog pankreatitisa. Uzročno posledična veza sa gabapentinom nije dokazana (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata na hemodijalizi zbog terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije, prijavljeni su slučajevi miopatije sa povišenim vrednostima kreatin-kinaze.

Respiratorne infekcije, zapaljenje srednjeg uha (*otitis media*), konvulzije i bronhitis su prijavljeni samo u kliničkim studijama sprovedenim kod dece. Osim toga, u kliničkim studijama sprovedenim kod dece, često je beleženo agresivno ponašanje i nagli pokreti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

4.9. Predoziranje

Akutna, po život opasna toksičnost nije zabeležena pri primeni prekomernih doza gabapentina do 49 grama. Simptomi predoziranja uključuju vrtoglavicu, poremećaj vida (dvostruke slike), otežan i nerazgovetan govor, pospanost, gubitak svesti, letargiju i blagu dijareju. Svi pacijenti su se potpuno oporavili posle primene supoertivne terapije. Smanjena resorpcija gabapentina pri primeni većih doza može da ograniči resorpciju leka tokom predoziranja i tako svede na minimum toksičnost usled predoziranja.

Predoziranje gabapentinom, posebno u kombinaciji sa drugim lekovima koji dovode do depresije CNS-a mogu da dovedu do kome.

Iako se gabapentin može eliminisati hemodijalizom, na osnovu prethodnog iskustva, hemodijaliza se obično ne preporučuje. Međutim, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, hemodijaliza može biti indikovana.

Oralna letalna doza gabapentina nije utvrđena kod miševa i pacova kojima su date tako velike doze kao što je 8000 mg/kg. Znaci akutne toksičnosti kod eksperimentalnih životinja uključivali su ataksiju, otežano disanje, ptozu, hipoaktivnost ili ekscitaciju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX12

Gabapentin brzo ulazi u mozak i sprečava napadaje u više životinjskih modela epilepsije. Gabapentin nema afinitet za GABAA ili GABAB receptor niti menja metabolizam GABA-e (gama-aminobuterna kiselina).

Ne veže se za receptore ostalih neurotransmitera u mozgu i ne ulazi u interakcije s natrijumskim kanalima. Gabapentin se veže visokim afinitetom za $\alpha 2\delta$ (alfa-2- delta) podjedinicu naponom kontrolisanih kalcijumskih kanala te je predložena mogućnost da je vezanje na $\alpha 2\delta$ podjedinicu povezano sa antikonvulzivnim dejstvom gabapentina kod životinja. Široki pregled panela (eng. broad panel screening) ne ukazuje na dodatne ciljane molekule osim $\alpha 2\delta$.

Dokazi iz nekoliko nekliničkih modela ukazuju na mogućnost da je farmakološka aktivnost gabapentina posredovana vezivanjem za $\alpha 2\delta$ putem redukcije u otpuštanju ekscitovanih neurotransmitera u regionima centralnog nervnog sistema. Takva aktivnost može biti osnova antikonvulzivne aktivnosti gabapentina. Relevantnost ovih aktivnosti gabapentina na antikonvulzivni efekat kod ljudi tek treba da se utvrdi.

Gabapentin takođe pokazuje efikasnost u nekoliko prekliničkih modela bola na životinjama. Smatra se da specifično vezivanje gabapentina za $\alpha 2\delta$ subjedinicu dovodi do nekoliko različitih aktivnosti koje mogu biti odgovorne za analgetičku aktivnost u modelima na životinjama. Analgetička aktivnost gabapentina može da se ispolji na nivou kičmene moždine, kao i u višim moždanim centrima, putem interakcije sa silaznim inhibitorynim putevima bola. Relevantnost ovih prekliničkih svojstava na klinički efekat kod ljudi nije poznata.

Klinička efikasnost i bezbednost

Jedna klinička studija u kojoj je ispitivana kombinovana terapija kod parcijalnih konvulzija kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 do 12 godina, pokazala je numeričku, ali ne i statistički značajnu razliku od 50% stepena odgovora u korist na terapiji gabapentinom u odnosu na placebo grupu. Dodatne *post-hoc* analize

stepena odgovora po starosnom dobu nisu potvrdile statistički značajan uticaj godina starosti kao kontinuirane ili dihotomne promenljive (starosne grupe od 3-5 i 6-12 godina).

Podaci iz ove dodatne *post-hoc* analize su prikazani u sledećoj tabeli:

Odgovor ($\geq 50\%$ poboljšanje) za terapiju i starosnu grupu MITT* populacije

Godine starosti	Placebo	Gabapentin	p-vrednost
< 6 godina starosti	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 do 12 godina starosti	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*MITT populacija (modifikovana *intention to treat* populacij) je definisana kao svi pacijenti randomizovani da primaju ispitivani lek (gabapentin), koji su takođe imali raspoložive izveštaje o napadima tokom 28 dana u obe faze (baznoj fazi i dvostruko slepoj fazi) studije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene maksimalne koncentracije gabapentina u plazmi zabeležene su u roku od 2 do 3 sata. Biološka raspoloživost gabapentina (frakcija doze koja se resorbuje) se smanjuje sa povećanjem doze. Apsolutna biološka raspoloživost kapsule od 300 mg je približno 60%. Hrana, uključujući i ishranu bogatu mastima, nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku gabapentina.

Ponovljena primena ne utiče na farmakokinetiku gabapentina. Iako su se koncentracije gabapentina u plazmi u kliničkim studijama generalno kretale između 2 mikrograma/mL i 20 mikrograma/mL, takve koncentracije nisu bile prediktivne za bezbednost ili efikasnost. Farmakokinetički parametri su prikazani u Tabeli br. 3.

Tabela br. 3: Zbirni prikaz srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara gabapentina u ravnotežnom stanju (% CV); parametri posle primene leka svakih osam sati

Farmakokinetički parametar	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Sred. vr.	%CV	Sred. vr.	%CV	Sred. vr.	%CV
C_{max} (mikrograma/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
PIK (0-8) (mikrograma x h/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$A_e\%$ (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže

t_{max} = vreme za C_{max} ; $T_{1/2}$ = poluvreme eliminacije; PIK(0-8) = površina ispod krive zavisnosti koncentracija u plazmi od vremena za period od 0 do 8 sati nakon primene doze; $A_e\%$ = procenat doze izlučene u nepromenjenom obliku urinom tokom vremena od 0 do 8 sati posle primene doze; NA = nema podataka

Distribucija

Gabapentin se ne vezuje za proteine plazme i njegov volumen distribucije je 57,7 litara. Kod pacijenata sa epilepsijom, koncentracije gabapentina u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) iznose približno 20% odgovarajućih ravnotežnih koncentracija u plazmi pre primene naredne doze. Gabapentin je prisutan u majčinom mleku.

Metabolizam

Nema podataka o metabolizmu gabapentina kod ljudi. Gabapentin ne indukuje hepatske mikrozomske oksidaze mešovite funkcije odgovorne za metabolizam leka.

Eliminacija

Gabapentin se eliminiše u nepromenjenom obliku isključivo izlučivanjem putem bubrega. Poluvreme eliminacije gabapentina ne zavisi od doze i prosečno iznosi 5 do 7 sati.

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega klirens gabapentina iz plazme je smanjen. Konstanta stepena eliminacije gabapentina, klirens iz plazme kao i bubrežni klirens gabapentina direktno su proporcionalni klirensu kreatinina.

Gabapentin se uklanja iz plazme procesom hemodijalize. Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega ili kod pacijenata na hemodijalizi (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika gabapentina kod dece je ispitivana kod 50 zdravih ispitanika starosti od jednog meseca do 12 godina. Generalno, koncentracije gabapentina u plazmi kod dece starije od 5 godina slične su koncentracijama leka kod odraslih kada se primenjena doza preračunava na osnovu mg/kg.

U farmakokinetičkoj studiji koja je sprovedena na 24 zdrava pedijatrijska ispitanika uzrasta od 1 meseca do 48 meseci, uočena je približno 30% manja izloženost (PIK), manje vrednosti c_{max} i veće vrednosti klirensa u odnosu na telesnu masu u poređenju sa odgovarajućim podacima koji su dostupni za decu stariju od 5 godina.

Linearnost/Nelinearnost

Bioraspoloživost gabapentina (frakcija resorbovane doze) se smanjuje sa povećanjem doze, što ukazuje na nelinearnost farmakokinetičkih parametara koji uključuju parametar bioraspoloživosti (F) npr. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminaciona farmakokinetika (farmakokinetički parametri koji ne uključuju faktor F kao što su CL_r i $T_{1/2}$) se najbolje opisuju uz pomoć linearne farmakokinetike. Koncentracije gabapentina u plazmi u stanju ravnoteže se mogu predvideti na osnovu podataka o pojedinačnim dozama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

Gabapentin je primenjivan miševima u hrani u dozama od 200, 600, i 2000 mg/kg/dan i pacovima u dozama od 250, 1000 i 2000 mg/kg/dan tokom dve godine. Statistički značajno povećanje incidence tumora acinarnih ćelija pankreasa utvrđeno je samo kod mužjaka pacova pri primeni najvećih doza. Maksimalne koncentracije leka u plazmi pacova pri primeni doze od 2000 mg/kg bile su 10 puta veće od koncentracija u plazmi kod ljudi koji su dobijali 3600 mg/dan. Tumori acinusnih ćelija pankreasa kod mužjaka pacova bili su maligniteti malog stepena i nisu uticali na preživljavanje, nisu metastazirali niti dovodili do invazije okolnog tkiva i slični su onima koji se viđaju kod istovremenih kontrolnih grupa životinja. Relevantnost ovih tumora acinusnih ćelija pankreasa kod mužjaka pacova za kancerogeni rizik kod ljudi nije jasna.

Mutagenost

Gabapentin ne ispoljava genotoksični potencijal. On nije bio mutagen u standardnim *in vitro* esejima na bakterijskim ili ćelijama sisara. Gabapentin ne izaziva strukturne hromozomske aberacije u ćelijama sisara *in vitro* ili *in vivo* i nije izazivao formiranje mikronukleusne formacije u koštanoj srži hrčaka.

Uticaj na fertilitet

Nisu zabeležena neželjena dejstva na reprodukciju kod pacova posle primene doza do 2000 mg/kg (približno pet puta veće od maksimalnih dnevnih doza kod ljudi preračunato na mg/m^2 površine tela).

Teratogenost

Gabapentin nije povećavao incidencu malformacija u poređenju sa kontrolnim slučajevima, kod potomaka miševa, pacova ili kunića pri dozama koje su bile do 50, 30 odnosno 25 puta veće od dnevnih doza kod ljudi koja iznosi 3600 mg (4,5 ili 8 puta većim od dnevne doze za ljude, preračunato na mg/m^2).

Gabapentin je izazivao odloženu osifikaciju lobanje, pršljenova, prednjih i zadnjih udova kod glodara, što je ukazivalo na zaostajanje fetalnog rasta. Ovakva dejstva su se javljala kada su skotnim ženka miševa date oralne doze od 1000 ili 3000 mg/kg/dan tokom organogeneze, kao i kod ženki pacova koje su dobijale 500, 1000 ili 2000 mg/kg pre i tokom parenja kao i tokom celog perioda gestacije. Ove doze su približno 1 do 5 puta veće od doza za ljude (3600 mg), preračunato na mg/m².

Nisu zapaženi efekti kod skotnih ženki miševa kojima je dato 500 mg/kg/dan (otprilike 1/2 dnevne doze za ljude, preračunato na osnovu mg/m²).

Povećana incidenca hidrouretera i/ili hidronefroze je zabeležena kod pacova kojima je dato 2000 mg/kg/dan u studijama fertiliteta i opštim studijama reprodukcije, 1500 mg/kg/dan u studijama teratogenosti i 500, 1000 i 2000 mg/kg/dan u studijama peri- i postnatalnog razvoja. Značaj ovih nalaza nije poznat, ali su oni udruženi sa zaostajanjem u razvoju. Ove doze su takođe približno 1 do 5 puta veće od doze za ljude (3600 mg), preračunato na mg/m².

U studijama teratogenosti na kunićima, povećana incidenca postimplantacionog gubitka fetusa zapaža se pri primeni doza od 60, 300 i 1500 mg/kg/dan, primenjenih tokom organogeneze. Ove doze su približno za 1/4 do 8 puta veće od dnevnih doza za ljude koja iznosi (3600 mg), preračunato na osnovu mg/m².

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

laktoza, bezvodna;
skrob, kukuruzni;
talk.

Omotač kapsule:

želatin;
titan dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba koristiti nakon isteka roka upotrebe.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 20 x (100 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je Al/PVC blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 10 kapsula, tvrdih (ukupno 20 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 50 x (100 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je Al/PVC blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 blistera sa 10 kapsula, tvrdih (ukupno 50 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG (NOVI BEOGRAD),

Bulevar Zorana Đinđića 65/III, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 20 x (100 mg): 515-01-04520-17-001

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 50 x (100 mg): 515-01-04526-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.11.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 20 x (100 mg): 06.06..2018.

Gabagamma 100, kapsule, tvrde, 50 x (100 mg): 06.06..2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2018.