

RGD: 59362/E/1

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Gordius 100, 300, 400 mg capsules

Гордиус капсули 100, 300, 400 mg



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gordius 100 mg, 300 mg, 400 mg capsules
Гордиус 100 mg, 300 mg, 400 mg капсули

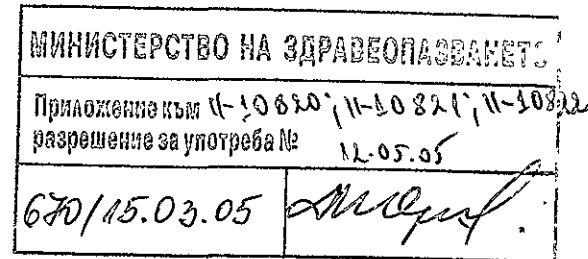
2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg, 300 mg или 400 mg gabapentin.

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия:

За възрастни и деца над 12-годишна възраст Гордиус е показан за монотерапия или като допълнителна терапия за лечение на парциални прости или комплексни припадъци с и без вторична генерализация (включително терапия на пациенти с новодиагностицирани припадъци).
За деца между 3 и 12-годишна възраст: Гордиус е показан като допълнителна терапия на парциални припадъци и на парциални припадъци с и без вторична генерализация.

Невропатична болка:

Гордиус е показан за лечение на невропатична болка при диабетна полиневропатия и постхерпесна невралгия при възрастни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Епилепсия:

Оптималната дозировка се определя от лекаря в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента и ефекта. Не е необходимо да се мониторираат плазмените концентрации на габапентин за оптимизиране на терапията с Гордиус.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст: Антиепилептичният ефект обикновено настъпва при дози 900-1200 mg дневно. Посредством титриране за няколко дни може да се постигне ефективната доза.

Препоръчителна схема за дозиране:

A. *Ден 1: 300 mg габапентин дневно*

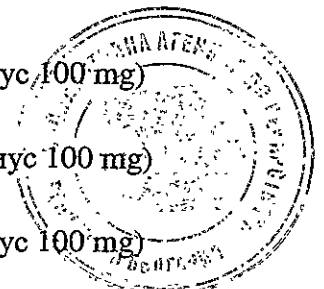
(1x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x1 капс. Гордиус 100 mg)

Ден 2: 600 mg габапентин дневно

(2x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x2 капс. Гордиус 100 mg)

Ден 3: 900 mg габапентин дневно

(3x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x3 капс. Гордиус 100 mg)



От ден 4: Дневната доза може да бъде повишена до 1200 mg, разделена на три равни дози (напр. 3x1 капс. Гордиус 400 mg).

- В.** Като алтернативна дозировка, началната дневна доза може да бъде 3x1 капс. Гордиус 300 mg (т.е. 900 mg габапентин дневно) през първия ден. След това дозата може да бъде повишена до 1200 mg дневно.

В зависимост от терапевтичния отговор на пациента дозата може да бъде повишена чрез използване на увеличения от 300-400 mg дневно до максимална дневна доза 2400 mg габапентин, разделена на три равни приема. Все пак общата дневна доза не трябва да превишава 2400 mg дневно, тъй като няма достатъчно данни за ефективността и безопасността на по-високи дози от тази.

Деца на възраст 3-12 години:

Препоръчителната доза е 25-35 mg/kg дневно, разделена на три дози за деца над 5-годишна възраст и 40 mg/kg дневно за деца на възраст 3 и 4 години. Препоръчителните дневни дози, изчислени на kg телесно тегло, са дадени в Таблица 1. Ефективната доза трябва да бъде достигната чрез титриране, съблюдавайки следната схема на дозиране: 10 mg/kg дневно през първия ден, 20 mg/kg дневно на втория ден, 30 mg/kg дневно на третия ден, както е описано в таблицата. При необходимост дозата може да бъде повишена до 35-40 mg/kg дневно, разделена на три приема (в зависимост от възрастта). При дългосрочни клинични проучвания добре са понесени дозировки до 40-50 mg/kg дневно.

Таблица 1.

Поддържаща дозировка на габапентин при деца от 3 до 12 години				
Телесно тегло/kg		Обща доза mg/ден		
17-25		600		
26-36		900		
37-50		1200		
51-72		1800		
Начално регулиране на дозировката на габапентин при деца между 3 и 12 години				
Тегло/kg	Доза	Ден 1	Ден 2	Ден 3
17-25	600 mg	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно	200 mg три пъти дневно
≥ 26	900 mg	300 mg веднъж дневно	300 mg два пъти дневно	300 mg три пъти дневно

Невропатична болка при възрастни:

Оптималната дозировка за лечение на невропатична болка се определя от лекаря в зависимост от индивидуалната поносимост и ефекта посредством титриране. В зависимост от индивидуалния отговор дозата може да бъде повишена до максимална доза от 3600 mg дневно.



Препоръчителна схема за дозиране:

A. Ден 1: 300 mg габапентин дневно
(1x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x1 капс. Гордиус 100 mg)

Ден 2: 600 mg габапентин дневно
(2x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x2 капс. Гордиус 100 mg)

Ден 3: 900 mg габапентин дневно
(3x1 капс. Гордиус 300 mg или 3x3 капс. Гордиус 100 mg)

От ден 4: Дневната доза може да бъде повишена до 1200 mg, разделена на три равни дози (например 3x1 капс. Гордиус 400 mg).

B. Като алтернативна дозировка, ако интензивността на болката го налага, началната доза през първия ден може да бъде 3x1 капс. Гордиус 300 mg (т.е. 900 mg габапентин дневно). При необходимост дневната доза може да бъде повишена посредством титриране за период от една седмица до максимална доза от 1800 mg габапентин.

В отделни случаи може да бъде необходимо по-нататъшно повишаване на дозировката до постигане на желаното облекчаване на болката. Общата дневна доза не трябва да превишава 3600 mg, разделена на три еднакви приема. (При клинични проучвания дозата е била повишена до 1800 mg за период от една седмица, след което до 2400 mg през следващата седмица и до 3600 mg на третата седмица).

Повишаванията на дозата трябва да се правят постепенно чрез увеличения от 100 mg дневно при пациенти в недобро общо състояние, с малко телесно тегло или след трансплантация.

При пациенти в старческа възраст поради възрастово обусловено нарушение на бъбречната функция, при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 80 ml/min), както и при пациенти на хемодиализа, терапевтичната доза трябва да бъде определена индивидуално, както е показано на следващата таблица.

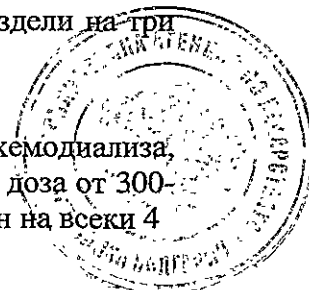
Дозировка при увредена бъбречна функция (бъбречна недостатъчност)

Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза на габапентин* mg/ден
≥ 80 (нормален креатининов клирънс)	900-2400
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150** - 600
< 15	150** - 300

* Общата дневна доза трябва да бъде приложена, като се раздели на три равни дози.

** Да се прилага в доза 3 x 100 mg през ден.

Дозировка при пациенти на хемодиализа: За пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с Гордиус, се препоръчва натоварваща доза от 300-400 mg габапентин, след което доза от 200-300 mg габапентин на всеки 4



часа по време на хемодиализата. Не трябва да се провежда лечение с габапентин в дните без диализа.

Метод и продължителност на приложение: Капсулите Гордиус трябва да бъдат погълнати цели с достатъчно количество течност по време или между храненията. Максималният период от време между дозите при трикратна дневна схема на приложение не трябва да надвишава 12 часа. Ако пациентът е забравил да вземе дозата, лекарят трябва да вземе решение относно приема на пропуснатата доза.

Когато се прилагат едновременно с антиацидни средства, съдържащи алуминий или магнезий, капсулите Гордиус (габапентин) трябва да се приемат около 2 часа след приложението на антиацида. По този начин може да бъде предотвратена неблагоприятната промяна в бионаличността на габапентин (виж 4.5.).

Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор на пациента, но обикновено е необходима продължителна терапия. Ако приложението на капсулите Гордиус бъде преустановено и/или се добавя алтернативно антиепилептично средство към терапията, то трябва да бъде направено постепенно в продължение минимум на една седмица, дори да няма симптоми за т.н. рибанд-ефект (възможност за увеличаване честотата на припадъците).

4.3. Противопоказания

Капсулите Гордиус са противопоказани при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта или в случай на остър панкреатит.

Гордиус не е ефективен при лечение на първични генерализирани припадъци (т.е. абсанс).

Бележка:

Въпреки че не са проведени систематизирани проучвания върху пациенти на възраст 65 или повече години, докладваните нежелани реакции не се различават от съобщаваните при по-млади индивиди.

Епилепсия:

Няма достатъчни данни относно монотерапия при деца под 12 години и допълнителна терапия при деца под 3-годишна възраст.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са клинично значими колебания в стойностите на кръвната захар $<3.3 \text{ mmol/l}$ или $>7.8 \text{ mmol/l}$ (норма $3.5\text{--}5.5 \text{ mmol/l}$) при 16 % от пациентите в клинично контролирани проучвания. Поради това е необходим по-чест контрол на кръвната захар при пациенти със захарен диабет и при необходимост трябва да се коригира дозата на антидиабетните средства.

Дозировката на габапентин трябва да бъде намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция (виж Дозировка и начин на приложение).



По време на терапия с габапентин са докладвани случаи на поява на хеморагичен панкреатит. По тази причина лечението трябва да бъде прекратено при първите клинични симптоми на остър панкреатит (персистиращи горно-диспептични оплаквания, гадене и повтарящо се повръщане). Пациентът трябва да бъде насочено клинично изследван, включително с лабораторни тестове за ранно откриване на панкреатит. Няма достатъчно клиничен опит за употребата на габапентин при пациенти с хроничен панкреатит. В този случай лекарят ще реши дали да прекрати или да продължи лечението с габапентин.

В случай на лактозна непоносимост трябва да се има предвид, че капсулата от 100 mg съдържа 22.14 mg лактоза, капсулата от 300 mg съдържа 66.42 mg, а капсулата от 400 mg съдържа 88.56 mg лактоза.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Антиепилептични лекарства: При фармакокинетични изследвания на взаимодействията между габапентин и фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина и фенобарбитал не са наблюдавани значими промени в плазмената концентрация на тези лекарства при пациенти, които са ги получавали като базисна терапия, когато е бил добавен габапентин. В същите проучвания не е установена и промяна във фармакокинетиката на габапентин.

Орални контрацептиви: Въпреки че габапентин не повлиява ефекта на оралните контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинилестрадиол, не трябва да се очаква надеждност на контрацептива, когато Гордиус се прилага заедно с други антиепилептични средства, за които е известно, че намаляват ефективността на оралните контрацептиви.

Антиацити: Антиацити, съдържащи магнезий или алуминий, могат да намалят бионаличността на габапентин до 24%. Препоръчва се капсулите Гордиус да бъдат прилагани около 2 часа след приложението на антиацити.

Циметидин: Наблюдавано е леко понижение на бъбречната екскреция на габапентин при едновременно прилагане с циметидин.

Употребата на алкохол и неподходящата употреба на други лекарства, влияещи върху ЦНС, могат да потенцират нежеланите ефекти на габапентин върху ЦНС (напр. сънливост).

Резултати от лабораторни тестове за протеинурия

Изследванията на урината с тест-ленти могат да покажат фалшиво позитивен резултат, когато е приложен габапентин. По време на лечение с габапентин се препоръчва потвърждаване на позитивния резултат чрез други аналитични методи (напр. Viuret тест или турбидиметричен метод) или извършване на по-специфични тестове за определяне наличието на албуминурия.



4.6. Бременост и кърмене

Тъй като не е доказана безопасността по време на бременност при хора, капсулите Гордиус трябва да се използват по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. Репродуктивни изследвания при животни не дават доказателства за тератогенност на габапентин (малформации). При дневни дози над 300 mg/kg телесно тегло са настъпили ембриотоксични ефекти.

Както много други лекарства, габапентин се отделя в майчиното мляко. Поради възможност за възникване на сериозни нежелани реакции при кърмачета, терапията с Гордиус е противопоказана по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Габапентин влияе върху ЦНС и може да предизвика сънливост, замаяност или други сходни симптоми. По тази причина габапентин, дори в случай на обичайна употреба, намалява времето за реакция на пациента до такава степен, че влошава способността за шофиране или извършване на работа, свързана с риск (особено в началото на терапията, при повишаване на дозата или промяна в лечението).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции са сънливост, умора, замаяност, главоболие, гадене, повръщане, повишаване на теглото, нервност, безсъние, атаксия, нистагъм, парастезии и анорексия.

Понякога е възможна появата на астения, зрителни нарушения (амблиопия и диплопия), тремор, дизартрия, мисловни нарушения, амнезия, сухота в устата, депресия и емоционална лабилност.

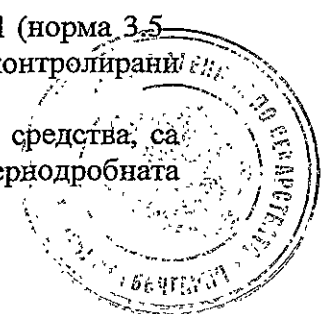
Рядко при клинични проучвания са описани следните нежелани реакции: диспепсия, констипация, инконтиненция, коремна болка, повишен апетит, ринит, фарингит, кашлица, миалгия, болки в гърба, оток на лицето, генерализиран оток, импотентност, стоматологични нарушения, гингивит, сърбеж, левкопения, фрактури, вазодилатация и повишено кръвно налягане.

В допълнение към изброените нежелани реакции, по време на клинични проучвания при пациенти под 12-годишна възраст са отбелязани също така случаи на агресивно поведение и хиперкинезия (неконтролирани движения).

По време на лечение с габапентин има съобщения за хеморагичен панкреатит и единични случаи с алергични реакции (синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе).

Лабораторни резултати: Наблюдавани са клинично значими колебания в стойностите на кръвната захар $<3.3 \text{ mmol/l}$ или $>7.8 \text{ mmol/l}$ (норма 3.5-5.5 mmol/l) при 16 % от пациентите в клинично контролирани проучвания (виж 4. 4.).

Когато е прилаган едновременно с други антиепилептични средства, са наблюдавани повишени стойности на параметрите на черводробната функция.



4.9. Предозиране

В случай на предозиране е възможна появата на замаяност, двойно виждане, дизартрия, сънливост и лека диария. Не е наблюдавана остра животозастрашаваща токсичност дори в случай на предозиране до 49 g дневно. Въпреки че габапентин може да бъде отстранен посредством хемодиализа, това обикновено не се налага. Все пак при пациенти с нарушена бъбречна функция може да бъде необходима хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код: NO3A X 12

Габапентин структурно се отнася към невротрансмитера гама-аминомаслена киселина (GABA). Той е липофилно съединение. Механизмът му на действие е различен от този на някои средства, които взаимодействат с GABA рецепторите (GABA_A, GABA_B рецептори) или GABA транспортерите. Точният механизъм на действие е неизвестен. Габапентин се свързва с висок афинитет към ново място на връзка в мозъчната тъкан, която е асоциирана със спомагателна субединица (алфа2-делта) на волтажочувствителните калциеви канали. Габапентин повлиява декарбоксилазата на глутаминовата киселина (GAD) и глутаминазната активност *in vitro*. Габапентин повишава концентрацията и вероятно интензивността на синтез на GABA в мозъка на плъх и човек в съответствие с резултатите от NMR. Габапентин намалява освобождаването на някои моноаминни невротрансмитери. Габапентин има изявени антиконвулсивни, аналгетични, анксиолитични и невропротективни ефекти при някои животински модели.

5.2. Фармакокинетични свойства**Абсорбция:**

Средната стойност на плазмените концентрации (C_{max}) на габапентин се наблюдава приблизително 3 часа (T_{max}) след приемане на еднократни перорални дози, независимо от размера на дозата или лекарствата. Средните стойности на T_{max} след многократно приложение са приблизително с един час по-кратки, отколкото стойностите след приложение на еднократна доза.

Извършени са фармакокинетични изследвания при дози от 300-4800 mg. Средните стойности на C_{max} и на AUC са били увеличени с повишаване на дозата. Повишението е било по-малко от пропорционалното за дозата, обаче отклонението от линейността е било много леко за дози до 600 mg. При фармакокинетично изследване с еднократно дозиране при 24 здрави деца (на възраст от 4-12 год.) с телесно тегло 26-50 kg плазмените концентрации на габапентин са били подобни на тези при възрастните. Стабилно състояние (steady state) е било достигнато в рамките на 1-2 дни след началото на многократното дозиране.

Фармакокинетичните параметри на габапентин в педиатрията са били определени за възрастта между 1 месец и 12 или 13 години след

прилагане на еднократна доза от приблизително 10 mg/kg или 10 до 65 mg/kg дневно, разделена на три приема. Общо взето при деца на възраст между 1 месец и до 5 години са достигнати около 30 % по-ниски стойности на AUC и са били отбелязани по-високи стойности на оралния клирънс, в сравнение с наблюдаваните при деца на 5 или повече години. Тези фармакокинетични данни показват, че ефективната дневна доза при деца на възраст 3 и 4 години трябва да бъде 40 mg/kg дневно за достигане на средни плазмени концентрации, подобни на тези, достигнати при деца на 5 и повече години, получавали габапентин в доза от 30 mg/kg дневно.

Средните фармакокинетични параметри на стабилната фаза на габапентин (% относително стандартно отклонение) след прилагане на всеки 8 часа могат да се видят на следната таблица.

Фармакокинетични параметри	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 11)
C_{max} (µg/ml)	4.02 (24)	5.50 (21)
T_{max} (h)	2.7 (18)	2.1 (47)
$t_{1/2}$ (h)	5.2 (12)	6.1 (ND)
AUC _(0-∞) (µg.h/ml)	24.8 (24)	33.3 (20)
Ae (%)	NA	63.6 (14)

C_{max} = максимална плазмена концентрация

T_{max} = време за достигане на C_{max}

$t_{1/2}$ = период на полуелиминиране

AUC = площ под кривата плазмена концентрация/време

Ae = количество лекарство, отделено в непроменен вид в урината

ND = неопределено

NA = няма налични данни

Бионаличността на габапентин не е пропорционална на дозата. След многократно приложение в препоръчителния терапевтичен диапазон от 300-600 mg (3 пъти дневно) бионаличността е около 60%. Храната оказва съвсем слаб ефект върху бионаличността на габапентин (около 14% повишение на AUC и C_{max}).

Метаболизъм: Габапентин не се метаболизира при хора и не индуцира промяна на оксидазните ензими на чернодробно ниво.

Разпределение: Габапентин циркулира несвързан с плазмените протеини, обемът на разпределение е 57.7 l. Концентрациите на габапентин при стабилно състояние в цереброспиналната течност са около 20 % от съответстващите плазмени концентрации.

Елиминация: Елиминирането на габапентин от плазмата след интравенозно приложение може да бъде описано най-добре чрез линейни фармакокинетични функции. Периодът на полуелиминиране на габапентин варира от 5 до 7 часа. Параметрите на елиминация на габапентин, забележимите плазмени $t_{1/2}$ и реналния клирънс (Cl_r) не са

зависими от дозата и остават непроменени след многократно приложение. Реналният клирънс е единственият път за елиминиране на габапентин. Тъй като габапентин не се метаболизира при хора, количеството на лекарството, установено в урината, е показател за бионаличността на габапентин. След еднократна перорална доза 200 mg с [C_{14}] белязан габапентин откритата радиоактивност е била основно цялостно разпределена в урината и фекалиите съответно в съотношение 80% към 20%.

Специални популации

Възрастни пациенти: При пациенти в старческа възраст промените в бъбречната функция, в зависимост от възрастта, (определени чрез намалението на креатининовия клирънс) водят до намаление на плазмения клирънс на габапентин и удължаване на периода на полуелиминиране. Степента на елиминиране на габапентин, плазменият и реналният клирънс намаляват пропорционално на креатининовия клирънс. По тази причина се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от креатининовия клирънс (виж 4.2.).

Пациенти с нарушена бъбречна функция: Увредената бъбречна функция (намаление на креатининовия клирънс) води до понижаване на плазмения клирънс на габапентин и удължаване на периода на полуелиминиране. Константата на степента на елиминиране, плазменият и реналният клирънс намаляват пропорционално на креатининовия клирънс. Габапентин може да бъде елиминиран от плазмата посредством хемодиализа. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция или такива на хемодиализа (виж 4.2.).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност: Габапентин не показва мутагенен потенциал при три проведени теста *in vitro* (Ames тест, опит *in vitro* за изпитване на HGPRT мутации върху клетки от бял дроб на китайски хамстери и опит за установяване на хромозомни аберации върху същите клетки) и при четири опита *in vivo* (изпитване за хромозомни аберации, микронуклеотиден тест върху костен мозък на китайски хамстери, микронуклеотиден опит при мишки, неопределена ДНК синтеза в хепатоцити от плъхове).

Карциногенност: Габапентин е даван в храната на мишки (перорални дози от 200, 600 и 2000 mg/kg т.т. дневно) и на плъхове (перорални дози от 250, 1000 и 2000 mg/kg т.т. дневно) за период от 2 години. Установена е по-висока честота на поява на тумори на панкреаса (ацинарно-клетъчен аденом и карцином) при мъжки плъхове при най-високата доза. Пиковите плазмени концентрации на лекарството и площите под кривата концентрация/време при плъхове, получавали доза от 2000 mg/kg са били 10 пъти по-високи, отколкото плазмените концентрации при хора, получавали перорално доза от 3600 mg дневно. Туморите на панкреаса, установени при мъжки плъхове, са били хистологично различни от

туморите при хората, не са засегнали преживяемостта, не са метастазирали, не са били локално инвазивни, не са показали K-ras мутации и са се появили в късната фаза на предклиничните изследвания. Имайки предвид факта, че габапентин кумулира в панкреаса, се подозира, че причина за появата на тези тумори са епигенетични и хормонални механизми. Отношението на тази находка към карциногенния риск при хора не е изяснено.

Ефект върху фертилитета: Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивността на плъхове при дози до 2000 mg/kg т.т. дневно.

Тератогенен ефект: Резултатите от изследвания на тератогенността при животни не са показали тератогенен ефект на габапентин. Наблюдаван е ембриотоксичен ефект при дневни дози, по-високи от 300 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пълнеж: лактоза-монохидрат, прежелатинирано нишесте, талк, магнезиев стеарат

Капсула: червен железен окис (E 172), жълт железен окис (E 172), титаниев диоксид (E 171), желатин

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка от твърдо, напечатано алуминиево и твърдо PVC/PVDC фолио, съдържащо 10 капсули. Пет или десет блистерни ленти са опаковани в съваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

-

**9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

-

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА
17.02.2003

