

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Neurontin 100 mg trde kapsule
Neurontin 300 mg trde kapsule
Neurontin 400 mg trde kapsule
Neurontin 600 mg filmsko obložene tablete
Neurontin 800 mg filmsko obložene tablete

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.
Ena 600 mg filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg gabapentina.
Ena 800 mg filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg gabapentina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 100 mg trda kapsula vsebuje 13 mg laktoze v obliki monohidrata.
Ena 300 mg trda kapsula vsebuje 41 mg laktoze v obliki monohidrata.
Ena 400 mg trda kapsula vsebuje 54 mg laktoze v obliki monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trde kapsule

Neurontin 100 mg trde kapsule: neprozorne trde želatinaste kapsule bele barve, sestavljene iz dveh delov ter z oznakama "Neurontin 100 mg" in "VLE"; vsebujejo bel do belkast prašek.

Neurontin 300 mg trde kapsule: neprozorne trde želatinaste kapsule rumene barve, sestavljene iz dveh delov ter z oznakama "Neurontin 300 mg" in "VLE"; vsebujejo bel do belkast prašek.

Neurontin 400 mg trde kapsule: neprozorne trde želatinaste kapsule oranžne barve, sestavljene iz dveh delov ter z oznakama "Neurontin 400 mg" in "VLE"; vsebujejo bel do belkast prašek.

Filmsko obložene tablete

Neurontin 600 mg filmsko obložene tablete: ovalne, filmsko obložene tablete bele barve, ki imajo na obeh straneh tablete razdelilno zarezo in na eni strani vtisnjeni oznaki "NT" in "16".

Neurontin 800 mg filmsko obložene tablete: ovalne, filmsko obložene tablete bele barve, ki imajo na obeh straneh tablete razdelilno zarezo in na eni strani vtisnjeni oznaki "NT" in "26".

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epilepsija

Zdravilo Neurontin je indicirano kot dodatna terapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Neurontin je indicirano kot monoterapija za zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

Zdravljenje perifernih nevropatskih bolečin

Zdravilo Neurontin je indicirano za zdravljenje perifernih nevropatskih bolečin, npr. boleče diabetične nevropatije in poherpetične nevralgije, pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Shema titriranja pri uvedbi terapije za vse indikacije je prikazana v preglednici 1; priporočena je za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več. Navodila za odmerjanje pri otrocih, mlajših od 12 let, so opisana v nadaljevanju, v ločenem podpoglavju tega poglavja.

Preglednica 1		
PREGLEDNICA ODMERJANJA – UVODNO TITRIRANJE		
1. dan	2. dan	3. dan
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 treba izvesti postopoma in v trajanju vsaj enega tedna, ne glede na indikacijo.

Epilepsija

Epilepsija praviloma zahteva dolgotrajno zdravljenje. Odmerek določi lečeči zdravnik glede na individualno prenašanje in učinkovitost.

Odrasli in mladostniki

V kliničnih preskušanjih je bil učinkovit razpon odmerkov od 900 do 3600 mg/dan. Zdravljenje je mogoče začeti s titriranjem odmerka, kot prikazuje preglednica 1, ali z uporabo 300 mg trikrat na dan 1. dan. Potem je mogoče odmerek glede na bolnikov odziv in prenašanje povečevati po 300 mg/dan na 2 do 3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Za posamezne bolnike utegne biti primerno počasnejše titriranje odmerka gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za doseganje 2400 mg/dan je skupno 2 tedna, za doseganje 3600 mg/dan pa skupno 3 tedne. V dolgotrajnih odprtih kliničnih študijah so bolniki dobro prenašali odmerke do 4800 mg/dan. Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri posamične odmerke, najdaljši presledek med odmerki pa ne sme preseči 12 ur, da bi preprečili občasne, nenadne konvulzije.

Otroci, stari 6 let in več

Začetni odmerek mora biti med 10 in 15 mg/kg/dan, učinkoviti odmerek pa dosežemo s povečevanjem v obdobju približno treh dni. Učinkoviti odmerek gabapentina pri otrocih, starih 6 let in več, je od 25 do 35 mg/kg/dan. V dolgotrajni klinični študiji so bolniki dobro prenašali odmerke do 50 mg/kg/dan. Celotni

dnevni odmerek je treba razdeliti v tri posamične odmerke, najdaljši presledek med odmerki pa ne sme preseči 12 ur.

Za optimizacijo zdravljenja z gabapentinom ni treba kontrolirati njegove koncentracije v plazmi. Poleg tega lahko gabapentin uporabimo v kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili, ne da bi nas skrbela sprememba plazemske koncentracije gabapentina ali serumske koncentracije drugih antiepileptičnih zdravil.

Periferne nevropatske bolečine

Odrasli

Terapijo je mogoče začeti s titriranjem odmerka, kot prikazuje preglednica 1. Druga možnost je uporaba začetnega odmerka 900 mg/dan v treh enakih deljenih odmerkih. Potem je mogoče odmerek glede na bolnikov odziv in prenašanje povečevati po 300 mg/dan na 2 do 3 dni do največjega odmerka 3600 mg/dan. Za posamezne bolnike utegne biti primerno počasnejše titriranje odmerka gabapentina. Najkrajši čas za doseganje odmerka 1800 mg/dan je en teden, za doseganje 2400 mg/dan je skupno 2 tedna, za doseganje 3600 mg/dan pa skupno 3 tedne.

Učinkovitost in varnost pri zdravljenju perifernih nevropatskih bolečin, npr. Bolečé diabetične nevropatije in poherpetične nevralgije, v kliničnih študijah nista bili raziskani v terapevtskem obdobju, daljšem od 5 mesecev. Če bolnik zaradi perifernih nevropatskih bolečin potrebuje več kot 5-mesečno zdravljenje, mora lečeči zdravnik oceniti bolnikovo klinično stanje in ugotoviti, ali je potrebna dodatna terapija.

Navodila za vsa indikacijska področja

Pri bolnikih, ki so v slabem zdravstvenem stanju, tj. Imajo majhno telesno maso, so bili deležni presaditve organa itn., je treba odmerek titrirati počasneje, bodisi z uporabo manjših odmernih jakosti ali z daljšimi presledki med povečanju odmerka.

Starejši (nad 65 let)

Delovanje ledvic s starostjo peša, zato utegne biti pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerka (glejte preglednico 2). Pri starejših bolnikih se lahko bolj pogosto pojavljajo somnolenca, periferni edemi in astenija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali na hemodializi je priporočljivo prilagoditi odmerek, kot prikazuje preglednica 2. Da bi bolniki z ledvično insuficienco lahko upoštevali priporočeno odmerjanje, naj uporabljajo 100 mg kapsule gabapentina.

Preglednica 2	
ODMERJANJE GABAPENTINA PRI ODRASLIH GLEDE NA DELOVANJE LEDVIC	
očistek kreatinina (ml/min)	celotni 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

^aCelotni dnevni odmerek je treba razdeliti na tri dele. Manjši odmerki so za bolnike z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 79 ml/min).

^bDnevni odmerek 150 mg naj bo dan kot 300 mg odmerek vsak drugi dan.

Bolnikom z očistkom kreatinina < 15 ml/min je treba dnevni odmerek zmanjšati sorazmerno očistku kreatinina (tako morajo npr. Bolniki z očistkom kreatinina 7,5 ml/min dobivati polovico tistega dnevnega odmerka, ki ga dobivajo bolniki z očistkom kreatinina 15 ml/min).

Uporaba pri bolnikih na hemodializi

Pri anuričnih bolnikih na hemodializi, ki niso še dobivali gabapentina, je priporočljiv polnilni odmerek od 300 do 400 mg in nato od 200 do 300 mg gabapentina po vsakih 4 urah hemodialize. Ob dneh brez dialize bolniki ne smejo dobiti gabapentina.

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so na hemodializi, mora vzdrževalni odmerek gabapentina temeljiti na priporočilih za odmerjanje, navedenih v preglednici 2. Poleg vzdrževalnega odmerka je priporočljiv dodaten odmerek od 200 do 300 mg po vsakih 4 urah hemodialize.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Gabapentin je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Kapsulo oziroma tableto je treba pogoltniti celo in z zadostno količino tekočine (npr. S kozarcem vode).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reaction)

V povezavi z zdravljenjem z gabapentinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter kožnim izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Ob izdaji zdravila je treba bolnikom svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z gabapentinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

Če se bolniku med zdravljenjem z gabapentinom pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS, TEN ali DRESS, takšen bolnik zdravljenja z gabapentinom ne sme nikoli več prejeti.

Anafilaksija

Gabapentin lahko povzroča anafilaksijo. Znaki in simptomi v primerih, o katerih so poročali, so vključevali težko dihanje, otekanje ustnic, grla in jezika ter hipotenzijo, ki je zahtevala nujno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, naj ob pojavu znakov ali simptomov anafilaksije prekinejo zdravljenje z gabapentinom in takoj poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.8).

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 meta-analiza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z gabapentinom, opazili primere samomorilnega razmišljanja in vedenja (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja in vedenja. Bolnike je treba med zdravljenjem nadzirati glede

znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. V primeru samomorilnega razmišljanja in vedenja je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gabapentinom.

Akutni pankreatitis

Če se bolniku med zdravljenjem z gabapentinom pojavi akutni pankreatitis, je treba razmisliti o prekinitvi te terapije (glejte poglavje 4.8).

Miastenija gravis

Gabapentin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z miastenijo gravis, ker so za gabapentin po začetku trženja zdravila poročali o primerih poslabšanja miastenije gravis.

Epileptični napadi

Čeprav pri dajanju gabapentina ni dokazov o povratnih, ponavljajočih se napadih, lahko nenadna prekinitve antikonvulzivov pri epileptičnih bolnikih sproži *status epilepticus* (glejte poglavje 4.2).

Tako kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih, lahko tudi med zdravljenjem z gabapentinom pri nekaterih bolnikih epileptični napadi postanejo pogostejši ali se pojavijo nove vrste teh napadov.

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

Gabapentin ne velja za učinkovitega proti primarnim generaliziranim napadom, npr. Absencam; pri nekaterih bolnikih lahko takšne napade celo poslabša. Zato ga je treba pri bolnikih z mešanimi napadi, vključno z absencami, uporabljati previdno.

Zdravljenje z gabapentinom je bilo povezano z omotico in somnolenco, ki lahko zvečata pogostnost nezgodnih poškodb (padcev). 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 in drugimi zaviralci osrednjega živčevja

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

Pri predpisovanju gabapentina sočasno z opioidi je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav depresije osrednjega živčevja. V populacijski opazovalni ugnezdjeni študiji primerov in kontrol pri uporabnikih opioidov je bilo sočasno predpisovanje opioidov in gabapentina povezano s povečanim tveganjem za smrt zaradi opioidov, v primerjavi s samostojno uporabo opioidov (prilagojeno razmerje obetov [aOR – *adjusted Odds Ratio*] 1,49 [95 % IZ, 1,18 – 1,88; $p < 0,001$]).

Dihalna depresija

Gabapentin je bil povezan s hudo respiratorno depresijo. Bolniki z zmanjšano respiratorno funkcijo, boleznimi dihal ali nevrološkimi boleznimi, okvaro ledvic, sočasno uporabo zaviralcev osrednjega živčevja in starejši ljudje so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za pojav tega hudega neželenega učinka. Pri teh bolnikih bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Starejši (nad 65 let)

Z gabapentinom niso izvedli sistematičnih študij pri bolnikih, starih 65 let ali več. V eni dvojno slepi študiji bolnikov z nevropatskimi bolečinami so se pri bolnikih, starih 65 let ali več, somnolenca, periferni edemi in astenija pojavili nekoliko pogosteje kot pri mlajših bolnikih. Razen teh ugotovitev klinične raziskave v tej starostni skupini ne kažejo drugačnega profila neželenih učinkov, kot je ugotovljen med mlajšimi bolniki.

Pediatrična populacija

Učinki dolgotrajnega (več kot 36-tedenskega) zdravljenja z gabapentinom na učenje, inteligenco in razvoj otrok in mladostnikov niso zadostno raziskani. Zato je treba koristiti dolgotrajnega zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji takšne terapije.

Nepravilna uporaba, možnost zlorabe in odvisnost

Gabapentin lahko povzroči odvisnost od zdravila, ki se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih. Poročali so o primerih zlorabe in nepravilne uporabe zdravila. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe prepovedanih snovi obstaja večje tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo in odvisnost od gabapentina, zato je treba gabapentin pri takšnih bolnikih uporabljati previdno. Pred predpisovanjem gabapentina je treba skrbno oceniti bolnikovo tveganje za nepravilno uporabo, zlorabo ali odvisnost.

Bolnike, ki se zdravijo s gabapentinom, je treba spremljati glede znakov in simptomov nepravilne uporabe, zlorabe ali odvisnosti od gabapentina, kot so razvoj tolerance, povečevanje odmerka in povpraševanje po zdravilu.

Odtegnitveni simptomi

Po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja z gabapentinom so opazili odtegnitvene simptome (glejte poglavje 4.8). Bolnik mora biti s tem seznanjen na začetku zdravljenja. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo anksioznost, nespečnost, navzeo, bolečine, znojenje, tremor, glavobol, depresijo, občutek nenormalnosti, omotico in splošno slabo počutje. Pojav odtegnitvenih simptomov lahko kaže na odvisnost od zdravila. Če je treba zdravljenje z gabapentinom prekiniti ali zmanjšati odmerek, ga je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden ne glede na indikacijo (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave

Pri semikvantitativnem določanju celotnih beljakovin v urinu s testnimi trakovi se lahko pojavijo lažno pozitivni izvidi. Zato je pozitiven izvid s testnim trakom priporočljivo preveriti z načini, ki temeljijo na drugačnem analitičnem principu – npr. Z biuretsko ali turbidimetrično metodo, ali vezavo barvila – ali že uvodoma uporabiti enega takšnih načinov.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Zdravilo Neurontin 100 mg, 300 mg in 400 mg trde kapsule vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V literaturi in spontano so poročali o primerih dihalne depresije, sedacije in smrti, v povezavi z gabapentinom, kadar so ga dajali sočasno z zaviralci osrednjega živčevja, vključno z opioidi. V nekaterih od teh poročil so avtorji menili, da je kombinacija gabapentina in opioidov še posebno težavna pri slabotnih bolnikih, pri starejših bolnikih, pri bolnikih z resno osnovno boleznijo dihal, pri bolnikih s polifarmacijo in pri bolnikih z motnjami zlorabe prepovedanih snovi.

Ko so v študiji zdravih prostovoljcev (n = 12) 2 uri pred zaužitjem kapsule s 600 mg gabapentina uporabili 60-mg kapsulo morfina z nadzorovanim sproščanjem, se je povprečna AUC gabapentina povečala za 44 % v primerjavi z uporabo gabapentina brez morfina. Zato je treba bolnike, ki zahtevajo sočasno zdravljenje z opiodi, natančno opazovati glede znakov depresije osrednjega živčevja, npr. Somnolence, sedacije in dihalne depresije, odmerek gabapentina ali opioda pa ustrezno zmanjšati.

Med gabapentinom in fenobarbitalom, fenitoinom, valprojsko kislino ali karbamazepinom niso ugotovili medsebojnega delovanja.

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

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

Sočasna uporaba gabapentina z antacidi, ki vsebujejo aluminij in magnezij, zmanjša biološko uporabnost gabapentina do 24 %. Gabapentin je priporočljivo vzeti najmanj dve uri po uporabi antacida.

Probenecid ne spremeni ledvičnega izločanja gabapentina.

Med sočasno uporabo gabapentina in cimetidina se ledvično izločanje gabapentina rahlo 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

Ženske v rodni dobi in zlasti ženske, ki nameravajo zanositi ter nosečnice se morajo posvetovati s specialistom glede možnega tveganja za zarodek zaradi epileptičnih napadov in antiepileptičnega zdravljenja. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba znova oceniti potrebo po antiepileptični terapiji. Antiepileptične terapije se pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, ne sme prekiniti nenadoma, ker to lahko povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka. Kadar je mogoče, je treba izbrati monoterapijo, ker je lahko zdravljenje z več antiepileptičnimi zdravili povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenega antiepileptika.

Tveganje, povezano z gabapentinom

Gabapentin pri ljudeh prehaja placentno.

Podatki iz Nordijske opazovalne študije z več kot 1700 nosečnostmi, izpostavljenimi gabapentinu v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali večjega tveganja za večje prirojene malformacije med otroki, ki so bili izpostavljeni gabapentinu, v primerjavi z neizpostavljenimi otroki in v primerjavi z otroki, ki so bili izpostavljeni pregabalinu, lamotriginu in pregabalinu ali lamotriginu. Prav tako niso opazili povečanega tveganja za nevrorazvojne motnje pri otrocih, ki so bili izpostavljeni gabapentinu med nosečnostjo.

Obstajajo omejeni dokazi za večje tveganje za majhno porodno težo in predčasno rojstvo, vendar ne za mrtvorodnost, malo za gestacijsko starost, nizke točke po Apgar-ju po 5 minutah in mikrocefalijo pri novorojenčkih žensk, ki so bile izpostavljene gabapentinu.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Gabapentin se lahko uporablja v prvem trimesečju nosečnosti, če je klinično potrebno.

Pri novorojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni gabapentinu, so poročali o neonatalnem abstinencijskem sindromu. Sočasna izpostavljenost gabapentinu in opioidom med nosečnostjo lahko poveča tveganje za neonatalni abstinencijski sindrom. Novorojenčke je treba skrbno spremljati.

Dojenje

Gabapentin se izloča v materino mleko. Učinek na dojenega otroka ni znan, zato je treba gabapentin pri doječih materah uporabljati previdno. Gabapentin se lahko uporablja pri nosečih materah le, če je jasno, da koristi odtehtajo tveganja.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Gabapentin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Gabapentin deluje na osrednje živčevje in lahko povzroči zaspanost, omotico in druge sorodne simptome. Tudi če so ti neželeni učinki le blagi ali zmerni, so lahko potencialno nevarni pri bolnikih, ki vozijo ali upravljajo stroje. To še posebej velja na začetku zdravljenja in po povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah pri epilepsiji (pri dodatni terapiji ali monoterapiji) in nevropatskih bolečinah, so navedeni glede na vrsto in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$). Če se je pogostnost neželenega učinka med kliničnimi študijami razlikovala, je zabeležen pri največji opisani pogostnosti.

Pogostnost dodatnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja (napisani ležeče), je v spodnji razvrstitvi opredeljena kot neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	virusna okužba
Pogosti:	pljučnica, okužba dihal, okužba sečil, okužba, otitis media
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	levkopenija
Neznana:	<i>trombocitopenija</i>
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	alergijske reakcije (npr. Urtikarija)
Neznana:	<i>preobčutljivostni sindrom (spremenljive sistemske reakcije, ki lahko vključujejo vročino, izpuščaj, hepatitis, limfadenopatijo, eozinofilijo in včasih tudi druge znake in simptome), anafilaksija (glejte poglavje 4.4)</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>hiponatremija</i>

Psihiatrične motnje

Pogosti:	hostilnost, zmedenost in čustvena labilnost, depresija, anksioznost, živčnost, nenormalno mišljenje
Občasni:	agitacija
Neznana:	<i>samomorilno razmišljanje, halucinacije, odvisnost od zdravila</i>

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:	somnolenca, omotica, ataksija
Pogosti:	konvulzije, hiperkinezije, dizatrija, amnezija, tremor, nespečnost, glavobol, zaznave kot so parestezija ali hipestezija, nenormalna koordinacija, nistagmus, okrepljeni, oslavljeni ali odsotni refleksi
Občasni:	hipokinezija, poslabšanje mentalnih sposobnosti
Redki:	izguba zavesti
Neznana:	<i>druge motnje gibanja (npr. Horeoatetoz, diskinezija, distonija)</i>

Očesne bolezni

Pogosti:	motnje vida, npr. Ambliopija, diplopija
----------	---

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti:	vtroglavica
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
Redki:	respiratorna depresija

Bolezni prebavil

Pogosti:	bruhanje, navzea, zobne nenormalnosti, gingivitis, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, suhost ust ali žrela, flatulenca
Občasni:	disfagija
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 telesne poškodbe, izpuščaj, srbenje, akne
Neznana:	<i>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multiformni eritem, alopecija, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4)</i>

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu, trzanje
Neznana:	<i>rabdomioliza, poslabšanje miastenije gravis, mioklonus</i>

Bolezni sečil

Neznana:	<i>akutna odpoved ledvic, inkontinenca</i>
----------	--

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti:	impotenca
Neznana:	<i>hipertrofija dojk, ginekomastija, spolna disfunkcija (vključno s spremembami libida, motnjami ejakulacije in anorgazmijo)</i>

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:	utrujenost, zvišana telesna temperatura
Pogosti:	periferni edemi, nenormalna hoja, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, gripi podobni simptomi
Občasni:	generalizirani edemi
Neznana:	<i>odtegnitvene reakcije*, bolečine v prsih. Poročali so o nenadnih nepričakovanih smrtih, vendar vzročna povezanost s terapijo z gabapentinom ni bila ugotovljena.</i>

Preiskave

Pogosti:	zmanjšanje števila levkocitov, povečanje telesne mase
Občasni:	zvišani testi jetrne funkcije: SGOT (AST), SGPT (ALT) in bilirubin
Neznana:	<i>povečana vrednost kreatin-kinaze v krvi</i>

Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih

Pogosti:	nezgodna poškodba, zlom, abrazija
Občasni:	padec

*Po prekinitvi kratkotrajnega ali dolgotrajnega zdravljenja z gabapentinom ali zmanjšanju odmerka so opazili odtegnitvene simptome. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo kmalu po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka, običajno v 48 urah (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z gabapentinom so poročali o primerih akutnega pankreatitisa. Vzročna povezanost z gabapentinom ni jasna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so na hemodializi zaradi zadnjega stadija ledvične odpovedi, je bila opažena miopatija s povečano vrednostjo kreatin-kinaze.

Okužbe dihal, *otitis media*, konvulzije in bronhitis so bili opisani le v kliničnih študijah pri otrocih. Poleg tega so v kliničnih študijah pri otrocih pogosto poročali o agresivnem 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 kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (0)8 2000 500
Faks: + 386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med prevelikim odmerjanjem gabapentina do 49 g niso opazili akutnih smrtno nevarnih toksičnih učinkov. Med simptomi prevelikega odmerjanja so bili omotica, dvojni vid, nerazločno govorjenje, zaspanost, izguba zavesti, letargija in blaga diareja. Vsi bolniki so s podporno oskrbo povsem okrevali. Zmanjšana absorpcija gabapentina ob velikih odmerkih lahko omeji absorpcijo v primeru prevelikega odmerjanja in tako minimizira toksične učinke prevelikih odmerkov.

Preveliko odmerjanje gabapentina, posebej v kombinaciji z ostalimi zaviralci CZS, lahko vodi v komo.

Gabapentin je sicer mogoče odstraniti s hemodializo, toda na podlagi predhodnih izkušenj to ponavadi ni potrebno. Hemodializa pa je lahko indicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Pri miših in podganah, ki so dobile velike odmerke do 8000 mg/kg, niso ugotovili peroralnega smrtnega odmerka. Med znaki akutne toksičnosti pri živalih so bile ataksija, težko dihanje, ptoza, hipoaktivnost ali vznemirjenost.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki, oznaka ATC: N02BF01

Mehanizem delovanja

Gabapentin zlahka prehaja v možgane in preprečuje epileptične napade pri številnih živalskih modelih epilepsije. Gabapentin nima afinitete za receptorje GABA_A ali GABA_B, prav tako ne spremeni presnove GABA. Ne veže se na receptorje za druge nevrottransmitorje v možganih in ne povzroča medsebojnih delovanj z natrijevim 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 preseganje ni pokazalo nobenih drugih tarč zdravlila, 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 nevrottransmitorjev 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 izkazal 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 preiskovancih, starih od 3 do 12 let, je pokazalo številsko, ne pa statistično značilne razlike pri 50-odstotnem odzivu v prid skupine z gabapentinom v primerjavi s placebom. Dodatne *post hoc* analize deležev odziva po starosti niso odkrile statistično značilnega vpliva starosti, ne kot zvezne ne kot dihonomne spremenljivke (za starostni skupini od 3 do 5 in od 6 do 12 let). Podatki te dodatne *post hoc* analize so povzeti v spodnji preglednici:

Odziv (≥ 50 % izboljšanje) glede na zdravljenje in starostno MITT* populacijo			
starostna kategorija	placebo	gabapentin	P-vrednost
< 6 let	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 do 12 let	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* Modificirana populacija, namenjena za zdravljenje, je bila opredeljena kot populacija vseh tistih bolnikov, randomiziranih na raziskovano zdravilo, ki so za 28 - dnevno izhodiščno in 28 - dnevno dvojno slepo obdobje vodili dnevnik epileptičnih napadov, primernih za vrednotenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gabapentin doseže največjo koncentracijo v plazmi od 2 do 3 ure po peroralni uporabi. Biološka uporabnost gabapentina (delež absorbiranega odmerka) se s povečevanjem odmerka zmanjšuje. Absolutna biološka uporabnost 300-mg kapsule je približno 60 %. Hrana, vključno z zelo mastno, nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko gabapentina.

Večkratna aplikacija ne vpliva na farmakokinetiko gabapentina. Koncentracija gabapentina v plazmi je bila v kliničnih študijah na splošno med 2 µg/ml in 20 µg/ml, vendar takšne koncentracije niso napovedovale varnosti ali učinkovitosti zdravila. Farmakokinetične parametre prikazuje preglednica 3.

Preglednica 3						
POVZETEK POVPREČNIH (% KV) FARMAKOKINETIČNIH PARAMETROV GABAPENTINA V STANJU DINAMIČNEGA RAVNOVESJA PO UPORABI NA VSAKIH 8 UR						
farmakokinetični parameter	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	povprečje	% KV	povprečje	% KV	povprečje	% KV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (ure)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (ure)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0–8) µg/ure/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NP	NP	47,2	(25)	34,4	(37)
C_{max} = največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja t_{max} = čas do C_{max} $t_{1/2}$ = eliminacijski razpolovni čas AUC(0–8) = površina pod krivuljo koncentracije po času v stanju dinamičnega ravnovesja od 0 do 8 ur po odmerku Ae% = odstotek odmerka, ki se je nespremenjen izločil v urinu od 0 do 8 ur po odmerku NP = ni podatka						

Porazdelitev

Gabapentin ni vezan na beljakovine v plazmi in njegov volumen porazdelitve je 57,7 litrov. Pri bolnikih z epilepsijo je koncentracija gabapentina v cerebrospinalnem likvorju približno 20 % ustrezne najmanjše plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Gabapentin se izloča v mleko doječih žensk.

Biotransformacija

Dokazov o presnovi gabapentina pri človeku ni. Gabapentin ne inducira jetrnih oksidaznih encimov mešane funkcije, odgovornih za presnovo zdravil.

Izločanje

Gabapentin se izloča v nespremenjeni obliki izključno preko ledvic. Njegov razpolovni čas izločanja ni odvisen od odmerka in v povprečju znaša od 5 do 7 ur.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je plazemski očistek gabapentina manjši. Konstanta hitrosti eliminacije, plazemski očistek in ledvični očistek gabapentina so neposredno sorazmerni očistku kreatinina.

Hemodializa odstrani gabapentin iz plazme. Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije in bolnikih na hemodializi je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko gabapentina pri otrocih so raziskali pri 50 zdravih preiskovancih, starih od 1 meseca do 12 let. Na splošno je bila koncentracija gabapentina v plazmi, pri odmerjanju na podlagi mg/kg, pri otrocih, starejših od 5 let, podobna kot pri odraslih. 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 uporabnost gabapentina (delež absorbiranega odmerka) se s povečevanjem odmerka zmanjšuje, kar povzroči nelinearnost farmakokinetičnih parametrov, ki vključujejo parameter biološke uporabnosti (F), npr. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminacijsko farmakokinetiko (farmakokinetiko parametrov, ki ne vključujejo F, npr. CLr in $t_{1/2}$) najbolje opiše linearna farmakokinetika. Koncentracija gabapentina v stanju dinamičnega ravnovesja je predvidljiva iz podatkov o enkratnem odmerku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Gabapentin so dve leti dajali mišim v odmerkih 200, 600 in 2000 mg/kg/dan in podganam v odmerkih 250, 1000 in 2000 mg/kg/dan. Ob največjem odmerku so le pri podganjih samcih ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti tumorjev pankreatičnih acinarnih celic. Pri odmerku 2000 mg/kg/dan je največja plazemska koncentracija zdravila pri podganah 10-krat večja kot plazemska koncentracija pri ljudeh, ki dobivajo 3600 mg/dan. Tumorji pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih so nizkostopenjski malignomi, ki niso vplivali na preživetje, niso metastazirali ali vdirali v okoliška tkiva in so bili podobni kot pri sočasnih kontrolnih živalih. Pomen teh tumorjev pankreatičnih acinarnih celic pri podganjih samcih za kancerogeno tveganje pri človeku ni jasen.

Mutagenost

Gabapentin ni pokazal genotoksičnega potenciala. V standardnih preizkusih *in vitro* z uporabo bakterijskih celic in celic sesalcev ni bil mutagen. Gabapentin ni ne *in vitro* ne *in vivo* izzval strukturnih kromosomskih aberacij v celicah sesalcev in ni izzval nastajanja mikrojedrov v kostnem mozgu hrčkov.

Okvara plodnosti

Pri podganah v odmerkih do 2000 mg/kg (kar je glede na razmerje mg/m^2 telesne površine približno petkratnik največjega dnevnega odmerka pri človeku) niso zabeležili nobenih neželenih učinkov na plodnost ali reprodukcijo.

Teratogenost

Gabapentin v primerjavi s kontrolami ni povečal pojavnosti malformacij pri potomstvu miši, podgan ali kuncev v do 50-, 30- in 25-kratnikih dnevnega odmerka 3600 mg pri človeku (kar je štirikratnik, petkratnik oz. osemkratnik dnevnega odmerka pri človeku na podlagi mg/m^2).

Gabapentin pri glodavcih upočasni osifikacijo lobanje, vretenc ter sprednjih in zadnjih udov, kar nakazuje upočasnjeno rast ploda. Ti učinki so se pojavili, ko so breje miši dobivale peroralne odmerke 1000 ali 3000 mg/kg/dan med organogenezo oz. podgane 2000 mg/kg pred parjenjem in med njim ter v času

gestacije. Na podlagi mg/m² so ti odmerki približno 1- do 5-krat tolikšni kot odmerek 3600 mg pri človeku.

Pri brejih miših, ki so dobivale 500 mg/kg/dan (kar je približno 1/2 dnevnega odmerka na podlagi mg/m²), niso opazili nobenih učinkov.

Večjo pojavnost hidrouretra in/ali hidronefroze so opazili pri podganah, ki so dobivale 2000 mg/kg/dan v študiji plodnosti in splošne reprodukcije, 1500 mg/kg/dan v študiji teratogenosti ter 500, 1000 in 2000 mg/kg/dan v perinatalni in postnatalni študiji. Pomen teh ugotovitev ni znan, vendar jih povezujejo z upočasnjanim razvojem. Tudi ti odmerki so na podlagi mg/m² približno 1- do 5-krat tolikšni kot odmerek 3600 mg pri človeku.

V študiji teratogenosti pri kuncih se je pri brejih samicah pri odmerkih 60, 300 in 1500 mg/kg/dan med organogenezo povečala pojavnost poimplantacijskih izgub plodov. Na podlagi mg/m² so ti odmerki približno 0,3- do 8-krat tolikšni kot dnevni odmerek 3600 mg pri človeku. Meje varnosti niso zadostne za izključitev tveganja za te učinke pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje naslednje pomožne snovi: laktozo monohidrat, koruzni škrob in smukec.

Ovojnica kapsule: želatina, prečiščena voda in natrijev lavrilsulfat.

100 mg trde kapsule vsebujejo barvilo titanov dioksid (E171); 300 mg trde kapsule vsebujejo barvili titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172); 400 mg trde kapsule vsebujejo barvila titanov dioksid (E171) ter rumeni in rdeči železov oksid (E172).

Črnilo za tisk na vseh trdih kapsulah vsebuje šelak, titanov dioksid (E171) in aluminijevo sol indigotina (E132).

Filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje naslednje pomožne snovi: poloksamer 407 (etilen oksid in propilen oksid), kopovidon, koruzni škrob, magnezijev stearat.

Filmska obloga: Opadry belo YS-1-18111 (hidroksipropilceluloza, smukec).

Loščilo: vosek kandelila.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

trde kapsule: 3 leta

filmsko obložene tablete: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Trde kapsule:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Filmsko obložene tablete:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trde kapsule: pretisni omoti (PVC/PVDC/aluminij)

škatla z 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 kapsulami

Filmsko obložene tablete: pretisni omoti (PVC/PE/PVDC/aluminij ali PVC/PVDC/aluminij)

škatla z 20, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 200, 500 tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01105/001-073

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.06.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 31.07.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20 . 5. 2026