

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEURONTIN

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Gabapentin

Neurontin се предлага под формата на капсули за перорално приложение със съдържание на лекарственото вещество 100, 300 и 400 mg.

Neurontin се предлага също и под формата на таблетки от 600 и 800 mg.

Gabapentin е бяло до мръсно бяло твърдо кристално вещество. Той е лесно разтворим във вода, както и в основни и киселинни водни разтвори.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Епилепсия

Gabapentin е показан за монотерапия за лечение на парциални припадъци с или без вторична генерализация при възрастни и деца над 12 години. Безопасността и ефективността на монотерапията при деца под 12 години не е установена (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение: Възрастни и деца над 12 години).

Gabapentin е показан за добавъчна терапия при лечението на парциални припадъци с или без вторична генерализация при възрастни и деца на 3 и повече години. Безопасността и ефективността на gabapentin като добавъчна терапия при деца под 3 години не е доказана (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение: Пациенти-деца на възраст 3 – 12 години).

Невропатична болка

Gabapentin е показан за лечение на невропатична болка при възрастни на 18 и повече години. Безопасността и ефективността на gabapentin при пациенти под 18 години не е установена.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи указания:

Gabapentin се прилага перорално независимо от храненето.

Когато според преценката на клинициста е необходимо намаляване на дозата, прекратяване на терапията или заместване с алтернативен лекарствен продукт, това трябва да се направи постепенно за период от най-малко една седмица.

Епилепсия

Възрастни и деца над 12 години

В клинични проучвания терапевтично ефективният дозов интервал е бил 900 до 3600 mg дневно. Терапията може да бъде започната с прием на 300 mg три пъти на ден (ТХД) в ден 1

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	13.10.06 14450-51
704/3.10.06	<i>Merl</i>



или с титриране на дозата, както е описано в таблица 1. След това дневната доза може да бъде увеличена до максимална доза от 3600 mg/ден, разделени на три равни дози. Дози до 4800 mg/ден се понасяха добре по време на дългосрочни отворени клинични проучвания. Максималният интервал между дозите при трикратен дозов режим не трябва да надвишава 12 часа, за да се предотврати появата на припадъци.

Таблица 1:

Схема за дозиране – начално титриране			
Доза	Ден 1	Ден 2	Ден 3
900 mg	300 mg ЕПД ^a	300 mg ДПД ^b	300 mg ТПД ^b

ЕПД^a – един път дневно, ДПД^b – два пъти дневно, ТПД^b – три пъти дневно

Пациенти-деца на възраст от 3 до 12 години

Началната доза трябва да варира от 10 до 15 mg/kg/ден, разделена в равни дози (три пъти дневно) и ефективната доза се достига чрез възходяща титрация за период от приблизително 3 дни. Ефективната доза на gabapentin за деца на 5 и повече години е 25 – 35 mg/kg/ден, давана в равни дози (три пъти на ден). Ефективната доза при деца на 3 до 5 години е 40 mg/kg/ден, приложена в равни дози (три пъти дневно). Дози до 50 mg/kg/ден са понасяни добре в дългосрочни клинични проучвания. Максималният интервал на дозиране не трябва да надвишава 12 ч.

Не е необходимо мониториране на плазмените концентрации на gabapentin, за да се оптимизира терапията с gabapentin. Освен това gabapentin може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарства без да се очаква промяна на плазмените концентрации на gabapentin или на другите антиепилептични лекарства.

Невропатична болка при възрастни

Началната доза е 900 mg/ден, разделена на три равни дози и увеличавана при необходимост въз основа на терапевтичния отговор до максимална доза от 3600 mg/ден. Терапията трябва да се започне с титриране на дозата, както е показано в таблица 1.

Пациенти с бъбречна недостатъчност и невропатична болка или епилепсия

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както е показано в таблица 2 и/или при пациенти на хемодиализа.

Таблица 2 : Дозиране на gabapentin при възрастни според бъбречната функция

Креатининов клирънс (ml/min)	Обща дневна доза ^a (mg/ден)
≥80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^b - 600
≤15	150 ^b - 300

^aОбщата дневна доза трябва да се прилага в трикратен дозов режим. Дозите, прилагани за лечение на пациенти със запазена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥80 ml/min), варират от 900 до 3600 mg/ден. Редуцираните дози се използват при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <79 ml/min).

^bДа се приемат като 300 mg през ден.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа, които не са получавали gabapentin, се препоръчва натоварваща доза от 300 до 400 mg, впоследствие след всеки 4 часа хемодиализа се приемат от 200 до 300 mg gabapentin.

4.3. Противопоказания



Neurontin е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към gabapentin или някоя от помощните вещества.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Общи

Въпреки че няма доказателства за възникване на “рибаунд” феномен при терапия с gabapentin, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус. (Вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение – Общи указания.)

Gabapentin по принцип не е ефективен при абсанси.

При пациенти, при които се изисква съпътстващо лечение с morphine, може да се наблюдават увеличения на концентрациите на gabapentin. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за симптоми на потискане на ЦНС като сънливост например и дозите gabapentin или morphine трябва да бъдат подходящо намалени. (Вж. раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия.)

Информация за пациента:

За да се осигури безопасна и ефективна употреба на gabapentin, следната информация и инструкции трябва да бъдат дадени на пациента

Информирайте личния си лекар за всяко лекарство, закупено с или без рецепта, алкохол или лекарства, които употребявате в момента или планирате да употребявате по време на лечението с gabapentin.

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако забременеете по време на лечението с gabapentin.

Gabapentin се екскретира в кърмата и ефектът върху кърмачето е неизвестен. Трябва да информирате Вашия лекар, ако кърмите (вж. раздел 4.6. Бременност и лактация: употреба при кърмачки).

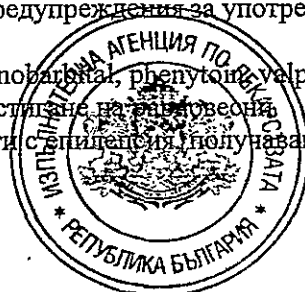
Gabapentin може да наруши способността Ви за шофиране или за работа с потенциално опасни машини. Докато не разберете дали това лекарство влияе на тези Ваши способности, не шофирайте и не работете с потенциално опасни машини.

Интервалът между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да не се отключат припадъци.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Morphine: В проучване, включващо здрави доброволци (N=12), при приложението на 60mg капсула с контролирано освобождаване morphine 2 часа преди приложението на 600mg капсула gabapentin, средната площ под кривата (AUC) на gabapentin се е увеличила с 44% сравнено с gabapentin, приложен без morphine. Това е било свързано с увеличен праг на болката (cold pressor test). Клиничната значимост на такива промени не е определена. Стойностите на фармакокинетичните параметри на morphine не са били засегнати от приложението на gabapentin 2 часа след morphine. Наблюдаваните опиоид-медирирани нежелани реакции, свързани с приложението на morphine с gabapentin, не са се различавали значимо от тези при приложение на morphine с плацебо. Степента на взаимодействие при други дози не е известна. (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.)

Не са установени взаимодействия между gabapentin и phenobarbital, phenytoin, valproic acid или carbamazepine. Фармакокинетиката на gabapentin след достигане на равновесни концентрации при здрави хора е подобна на тази при пациенти с епилепсия, получаващи някой от тези антиконвулсанти.



Едновременният прием на gabapentin с перорални контрацептиви, съдържащи norethindrone и/или ethinyl estradiol, не повлиява фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на нито една от съставките.

Едновременният прием на gabapentin с антиациди, съдържащи алуминий или магнезий, намалява бионаличността на gabapentin с около 20%. Ето защо се препоръчва gabapentin да се приема около 2 часа след приема на антиацид.

Probenicid не променя бъбречната екскреция на gabapentin.

При едновременен прием на gabapentin и cimetidine е наблюдавано слабо намаление на бъбречната екскреция на gabapentin, което обаче няма клинично значение.

Лабораторни резултати

Фалшиво положителни резултати при използване на тест-лентички Ames N-Multitrix SG® са докладвани при добавяне на gabapentin към терапията с други антиконвулсанти. За да се определи наличието на белтък в урината, е препоръчително да се използва по-специфичният преципитационен тест със сулфосалицилова киселина.

4.6. Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания за приложението на лекарствения продукт при бременни жени. Тъй като изследванията с животни не винаги са показателни за ефекта при хора, това лекарство може да бъде прилагано по време на бременност само в случаите, при които потенциалната полза за майката е по-висока от потенциалния риск за плода (вж. раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност: Тератогенеза).

Употреба при кърмачки

Gabapentin се екскретира в кърмата. Поради това, че ефектът върху кърмачето е неизвестен, трябва внимателно да се прецени прилагането на лекарството при кърмачки. Gabapentin трябва да се използва при кърмачки само ако ползата категорично надвишава риска.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с потенциално опасни машини, докато не разберат дали това лекарство намалява способността им за извършване на тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Епилепсия

Безопасността на gabapentin като добавъчна терапия беше преценена в клинични проучвания, проведени с повече от 2000 здрави участници и пациенти, при които gabapentin беше с добра поносимост. От всички пациенти 543 участваха в контролирани клинични проучвания. Тъй като в повечето случаи gabapentin е бил прилаган в комбинация с други антиепилептични лекарства, не е било възможно да се определи кое лекарство(а) е свързано с нежеланите лекарствени реакции, когато са възниквали такива.

Gabapentin беше оценен като монотерапия при повече от 600 пациенти. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки до средно тежки.

Нежелани лекарствени реакции в контролирани клинични проучвания с gabapentin като добавъчна терапия

Таблица 3 включва признаци и симптоми, възникнали по време на терапията, честота при поне 1% от пациентите с парциални припадъци, участвали в плацебо-контролирани клинични



проучвания с gabapentin като добавъчна терапия. В тези клинични проучвания или gabapentin, или плацебо са били добавяни към наличната антиепилептична терапия. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки до средно тежки.

Таблица 3: Обобщение на признаците и симптомите, свързани с терапията, и с честота $\geq 1\%$ при пациенти, лекувани с gabapentin като добавъчна терапия в плацебо-контролирани клинични проучвания

Система в организма/Нежелана лекарствена реакция	Gabapentin ^a N=543		Плацебо ^a N=378	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
<i>Организмът като цяло</i>				
Болка в корема	10	1.8	9	2.4
Болка в гърба	10	1.8	2	0.5
Умора	60	11.0	19	5.0
Втрисане	7	1.3	5	1.3
Главоболие	44	8.1	34	9.0
Вирусна инфекция	7	1.3	8	2.1
<i>Сърдечно-съдова система</i>				
Вазодилатация	6	1.1	1	0.3
<i>Храносмилателна система</i>				
Констипация	8	1.5	3	0.8
Зъбни увреждания	8	1.5	1	0.3
Диария	7	1.3	8	2.1
Диспепсия	12	2.2	2	0.5
Увеличен апетит	6	1.1	3	0.8
Сухота в устата и гърлото	9	1.7	2	0.5
Гадене и/или повръщане	33	6.1	27	7.1
<i>Кръвотворна и лимфна система</i>				
Левкопения				
Намаление на белите кръвни клетки	6 6	1.1 1.1	2 2	0.5 0.5
<i>Метаболизъм и хранене</i>				
Периферен оток	9	1.7	2	0.5
Наддаване на тегло	16	2.9	6	1.6
<i>Мускулно-скелетна система</i>				
Фрактури	6	1.1	3	0.8
Миалгия	11	2.0	7	1.9
<i>Нервна система</i>				
Амнезия	12	2.2	0	0.0
Атаксия	68	12.5	21	5.6
Объркване	9	1.7	7	1.9
Координационни нарушения	6	1.1	1	0.3
Депресия	10	1.8	7	1.8
Замаяност	93	17.1	26	6.9
Дизартрия	13	2.4	2	0.5
Емоционална лабилност	6	1.1	5	1.3
Безсъние	6	1.1	7	1.9
Нервност	13	2.4	7	1.9
Нистагъм	45	8.3	15	4.0
Сомнолентност	105	19.3	33	8.7
Промени в мисленето	9	1.7	5	1.3
Тремор	37	6.8	12	3.2
Потрепване	7	1.3	0	0.0
<i>Дихателна система</i>				
Каплица	10	1.8	0	0.0
Фарингит	15	2.8	0	0.0



Ринит	22	4.1	14	3.7
Кожа и кожни образувания				
Абразия	7	1.3	0	0.0
Акне	6	1.1	5	1.3
Сърбеж	7	1.3	2	0.5
Обрив	8	1.5	6	1.6
Специфични анализатори				
Амблиопия	23	4.2	4	1.1
Диплопия (двойно виждане)	32	5.9	7	1.9
Пикочополова система				
Импотенция	8	1.5	4	1.1

^aвключва комбинирана антиепилептична терапия

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани във всички клинични проучвания

Добавъчна терапия:

Тези нежелани лекарствени реакции, които са възникнали при поне 1% от пациентите с епилепсия, които са получавали gabapentin като добавъчна терапия в клинични проучвания и които не са описани в предишната точка като често възникващи признаци и симптоми, свързани с лечението, както и симптоми, появили се по време на плацебо-контролирани клинични проучвания, са описани по-долу.

Организмът като цяло: астения, неразположение, оток на лицето;

Сърдечно-съдова система: хипертония;

Храносмилателна система: флатуленция, анорексия, гингивит;

Хемопоетична и лимфна системи: пурпура, най-често описвана като натъртване след механична травма;

Мускулно-скелетна система: артралгия;

Нервна система: виене на свят, хиперкинезия, усилен/отслабени или липсващи рефлекс, парестезии, тревожност, враждебност;

Дихателна система: пневмония;

Урогенитална система: инфекции на уринарния тракт;

Специфични анализатори: абнормално зрение, най-често описвано като зрително нарушение.

Монотерапия

Не са наблюдавани нови и неочаквани нежелани лекарствени реакции по време на клинични проучвания с приложение на gabapentin като монотерапия. Нежеланите лекарствени реакции замаяност, атаксия, сомнолентност, парестезия и нистагъм се оказаха дозозависими при сравняване на 300 mg/ден с 3600 mg/ден.

Приложение в гериатрията

В предмаркетингови клинични проучвания 59 участници на възраст 65 или повече години получаваха gabapentin. Нежеланите лекарствени реакции при тези пациенти не се различаваха по вид от тези, описани при по-млади пациенти. При пациенти с увредена бъбречна функция, дозата трябва да бъде коригирана (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Приложение в педиатрията

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при употребата на gabapentin в комбинация с други антиепилептични лекарства при деца на възраст от 3 до 12 години, които не са наблюдавани със същата честота при пациентите, получаващи плацебо, бяха вирусни инфекции, втрисане, гадене и/или повръщане и сомнолентност.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията при деца на възраст от 3 до 12 години по време на контролирани проучвания с gabapentin като добавъчна терапия



(случаи при поне 2% при пациентите на gabapentin и с честота по-висока, отколкото в групата на плацебо)

Система в организма/ Нежелана лекарствена реакция	Gabapentin ^a N=119 %	Плацебо ^a N=378 %
<i>Организмът като цяло</i>		
Вирусни инфекции	10.9	3.1
Втрисане	10.1	3.1
Надаване на телло	3.4	0.8
Умора	3.4	1.6
<i>Храносмилателна система</i>		
Гадене и/или повръщане	8.4	7.0
<i>Нервна система</i>		
Сомнолентност	8.4	4.7
Враждебност	7.6	2.3
Емоционална лабилност	4.2	1.6
Замаяност	2.5	1.6
Хиперкинезия	2.5	0.8
<i>Дихателна система</i>		
Бронхит	3.4	0.8
Респираторна инфекция	2.5	0.8

^aвключва комбинирана антиепилептична терапия

Други нежелани лекарствени реакции при повече от 2% от децата, които са възникнали с еднаква или по-висока честота в групата на плацебо, са: фарингит, инфекции на горните дихателни пътища, главоболие, ринит, конвулсии, диария, анорексия, кашлица и възпаление на средното ухо.

Прекъсване на лечението поради възникване на нежелани лекарствени реакции

Добавъчна терапия

Около 7% от повече от 2000 участници – здрави доброволци и пациенти с епилепсия, със спастичитет или с мигрена, получавали gabapentin в клинични проучвания, са прекъснали лечението поради възникване на нежелани лекарствени реакции.

Във всички клинични проучвания най-честите нежелани лекарствени реакции, довели до прекратяване на лечението, са: сомнолентност, атаксия, замаяност, умора, гадене и/или повръщане. Почти всички участници имаха множество оплаквания, но никое не може да бъде характеризирано като първично.

Монотерапия

Около 8% от 659 пациенти, получавали gabapentin като монотерапия или преминавали към монотерапия в предмаркетингови проучвания, са прекъснали лечението поради възникване на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции, които са били най-честата причина за прекъсване на лечението, са: замаяност, нервност, надаване на телло, гадене и/или повръщане и сомнолентност.

Деца

Около 8% от 292 деца на възраст от 3 до 12 години, които са получавали gabapentin в клинични проучвания, са прекъснали лечението поради появата на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции, които са били най-честата причина за прекъсване на лечението при деца, са: сомнолентност, хиперкинезия и враждебност.

Невропатична болка

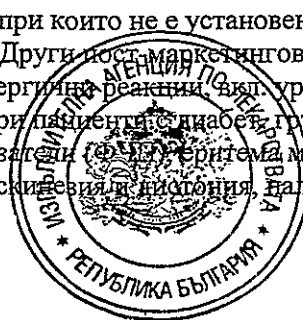


Таблица 5: Обобщение на признаците и симптомите, свързани с терапията и с честота $\geq 1\%$ при пациенти, лекувани с gabapentin за невропатична болка в плацебо-контролирани клинични проучвания

Система в организма/ Нежелана лекарствена реакция	Gabapentin ^a N=821		Плацебо ^a N=537	
	Бр.пациенти	%	Бр.пациенти	%
<i>Организмът като цяло</i>				
Коремна болка	23	2.8	17	3.2
Инцидентно нараняване	32	3.9	17	3.2
Астения	41	5.0	25	4.7
Болка в гърба	19	2.3	8	1.5
Грипен синдром	21	2.6	14	2.6
Главоболие	45	5.5	33	6.1
Инфекции	38	4.6	40	7.4
Болка	30	3.7	36	6.7
<i>Храносмилателна система</i>				
Констипация	19	2.3	9	1.7
Диария	46	5.6	24	4.5
Сухота в устата	27	3.3	5	0.9
Диспепсия	16	1.9	10	1.9
Флатуленция	14	1.7	6	1.1
Гадене	45	5.5	29	5.4
Повръщане	16	1.9	13	2.4
<i>Метаболизъм и хранене</i>				
Периферен оток	44	5.4	14	2.6
Наддаване на тегло	14	1.7	0	0.0
<i>Нервна система</i>				
Абнормна походка	9	1.1	0	0.0
Амнезия	15	1.8	3	0.6
Атаксия	19	2.3	0	0.0
Объркване	15	1.8	5	0.9
Замаяност	173	21.1	35	6.5
Хипестезия	11	1.3	3	0.6
Сомнолентност	132	16.1	27	5.0
Абнормно мислене	12	1.5	0	0.0
Тремор	9	1.1	6	1.1
Виене на свят	8	1.0	2	0.4
<i>Дихателна система</i>				
Диспнея	9	1.1	3	0.6
Фарингит	15	1.8	7	1.3
<i>Кожна и кожни образувания</i>				
Обрив	14	1.7	4	0.7
<i>Специфични анализатори</i>				
Амблиопия	15	1.8	2	0.4

Постмаркетингови резултати

Наблюдавани са случаи на необяснима внезапна смърт, при които не е установена причинно-следствена връзка с приложението на gabapentin. Други пост-маркетингови нежелани лекарствени реакции са: остра бъбречна недостатъчност, алергични реакции, вкл. уртикария, алопеция, ангиоедем, промени в нивата на кръвната захар при пациенти с диабет, гръдна болка, повишени стойности на функционалните чернодробни показатели (ФНД), еритема мултиформе, халюцинации, двигателни нарушения като хореоатетоза, дискинезия и дистония, халпипации,



панкреатит, синдром на Stevens-Johnson, тромбоцитопения, шум в ушите и уринна инконтиненция, хепатит, и жълтеница.

Съобщавани са и нежелани лекарствени реакции, появяващи се при внезапно прекъсване на терапията с gabapentin. Най-често съобщаваните реакции са възбуда, безсъние, гадене, болка и повишено изпотяване.

4.9. Предозиране

Остра, животозастрашаваща токсичност при предозиране на gabapentin в дози до 49 g не е наблюдавана. Симптомите на предозиране са били: замаяност, двойно виждане, неясна реч, сънливост, летаргия и лека диария. Всички пациенти са се възстановили напълно след поддържаща терапия. Намалената абсорбция на gabapentin при прием на по-високи дози може да ограничи абсорбцията при предозиране, като по такъв начин се намалява токсичността при предозиране.

Въпреки че gabapentin може да бъде отстранен от циркулацията с хемодиализа, наличният опит показва, че това обикновено не е необходимо. Въпреки това обаче при пациенти с тежко бъбречно увреждане хемодиализата може да бъде показана.

Оралната летална доза на gabapentin не беше уточнена при мишки и плъхове, които са получили дози до 8000 mg/kg. Признаци на остра токсичност при проучвания с животни включваха: атаксия, затруднено дишане, птоза, намалена активност или възбуда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Gabapentin е структурно свързан с невротрансмитера GABA (gamma-aminobutyric acid), но неговият механизъм на действие е различен от този на много други лекарства, които взаимодействат с GABA-синапсите, включително valproate, барбитурати, бензодиазепини, GABA-трансаминазни инхибитори, инхибитори на захвата на GABA, GABA-агонисти и GABA-прекурсори. In-vitro проучвания с gabapentin, маркиран с радионуклид, набелязаха ново пептид-свързващо място в мозъка на плъхове, обхващащо неокортекса и хипокампуса, което може би е свързано с антиконвулсантната активност на gabapentin и неговите структурни деривати. Въпреки това идентификацията и функцията на местата на свързване на gabapentin предстои да бъдат установени.

Gabapentin в съответните терапевтични концентрации не се свързва с рецепторите на други често използвани лекарства или невротрансмитерните рецептори в мозъка, включително рецептори за GABA_A, GABA_B, бензодиазепин, глутамат, глицин или N-methyl-D-aspartate.

Gabapentin не взаимодейства с натриевите канали in vitro и по това се различава от phenytoin и carbamazepine. Gabapentin частично намалява отговора към агониста на глутамата N-methyl-D-aspartate (NMDA) при някои тестови системи in vitro, но само в концентрации, по-високи от 100 µM, които не се достигат in vivo. Gabapentin слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери in vitro. Приложението на gabapentin при плъхове увеличава метаболизма на GABA в няколко региони на мозъка по начин, подобен на valproate sodium, но в различни мозъчни региони. Отношението на тези механизми на действие на gabapentin спрямо неговия антиконвулсантен ефект остава да бъде уточнена. При животни gabapentin лесно преминава в мозъка и предотвратява появата на припадъци от максимален електрошок, от химични конвулсанти, включително инхибитори на GABA-синтеза и при генетични модели на припадъци.

5.2. Фармакокинетични свойства



Бионаличността на gabapentin не е пропорционална на приетата доза, т.е. при повишаване на дозата, бионаличността намалява. След перорален прием върховите плазмени концентрации на gabapentin се наблюдават в рамките на 2 – 3 часа. Абсолютната бионаличност на gabapentin капсули е около 60%. Храна, вкл. с високо съдържание на мазнини, не повлиява фармакокинетиката на gabapentin.

Елиминирането на gabapentin от плазмата се описва най-добре чрез линейна фармакокинетика.

Плазменият полуживот на gabapentin не зависи от дозата и е около 5 до 7 часа.

Фармакокинетиката на gabapentin не се повлиява от повтарящ се прием и равновесните плазмени концентрации могат да се предвидят от данните след еднократна доза. Въпреки че плазмените концентрации на gabapentin в клинични проучвания бяха обикновено между 2 µg/ml и 20 µg/ml, такива концентрации не са показателни за безопасността или ефективността. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата при дози от 300 до 400 mg, приемани на всеки 8 часа. Фармакокинетичните параметри са дадени в таблица 6.

Таблица 6: Обобщение на средните стойности на фармакокинетичните параметри на gabapentin в стадий на равновесни концентрации след прием на всеки 8 часа

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N=7)	400mg (N=11)
C_{max} (µg/ml)	4.02 (24)	5.50 (21)
t_{max} (ч)	2.7 (18)	2.1 (47)
$t_{1/2}$ (ч)	5.2 (12)	6.1 НО
AUC (0-∞) µg·ч/mL)	24.8 (24)	33.3 (20)
$A_e\%$ (%)	НН НН	63.6 (14)

НО = не е определено

НН = не е налично

Gabapentin не се свързва с плазмените протеини и неговият обем на разпределение е 57.7 L. При пациенти с епилепсия концентрациите на gabapentin в цереброспиналната течност са приблизително 20% от съответните равновесни минимални плазмени концентрации. Gabapentin се елиминира само чрез бъбречна екскреция. Няма данни за метаболизъм в човешкия организъм. Gabapentin не индуцира чернодробните оксидазни ензими със смесена функция, отговорни за лекарствения метаболизъм.

При пациенти в напреднала възраст и при пациенти с нарушена бъбречна функция плазменият клирънс на gabapentin е намален. Константата на скоростта на елиминиране, плазменият клирънс и бъбречният клирънс на gabapentin са правопрпорционални на креатининовия клирънс.

Gabapentin може да бъде отстранен от плазмата с хемодиализа. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с компрометирана бъбречна функция или пациенти на хемодиализа (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение – Таблица 2).

Фармакокинетиката на gabapentin при деца беше определена при 24 здрави индивида на възраст от 4 до 12 години. Като цяло плазмените концентрации на gabapentin при деца са подобни на тези при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност:

Gabapentin е бил прилаган на мишки в дози от 200, 600 и 2000 mg/kg/ден и на кърмове в дози от 250, 1000 и 2000 mg/kg/ден в продължение на две години. Статистически значимо повишаване на честотата на ацинарноктелъчни тумори на панкреаса е било установено само



при мъжките плъхове при най-високите дози. Максималните плазмени концентрации на лекарството при плъхове за дозата от 2000 mg/kg/ден са 10 пъти по-високи, отколкото плазмените концентрации в човешкия организъм при доза 3600 mg/ден. Ацинарноклетъчните тумори на панкреаса при мъжките плъхове е с ниска степен на малигненост, не повлиява преживяемостта, не метастазира или инвазира околните тъкани и е подобен на този при контролните животни. Връзката на тези панкреасни ацинарноклетъчни тумори при мъжките плъхове с канцерогенния риск за човека е неясна.

Мутагенеза

Gabapentin няма генотоксичен потенциал. Gabapentin не прояви мутагенна активност *in vitro* при стандартните опити с бактериални клетки или клетки от бозайници. Gabapentin не предизвиква структурни хромозомни аберации в клетки от бозайници нито *in vitro*, нито *in vivo* и не предизвиква формиране на микронуклеуси в костния мозък на хамстери.

Нарушения на фертилитета

Не бяха забелязани нежелани ефекти върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове в дози до 2000 mg/kg (приблизително 5 пъти максималната дневна доза за хора за mg/m²).

Тератогенеза

Gabapentin не увеличава честотата на малформациите в сравнение с контролите в потомството на мишки, плъхове или зайци при дози съотв. 50, 30 и 25 пъти, по-високи от дневната доза при човека от 3600 mg (4, 5 или 8 пъти съответно дневната доза при човека за mg/m²).

Gabapentin причинява забавяне на осификацията на черепа, прешлените, костите на предните и задните крайници при гризачи, което е показателно за фетална ретардация. Тези ефекти се появяват, когато на бременни мишки са давани перорално дози от 1000 или 3000 mg/kg/ден в периода на органогенезата и на плъхове – дози от 500, 1000 или 2000 mg/kg преди и по време на периода на чифтосване и през бременността. Тези дози са приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg за mg/m².

Не са забелязани увреждания при бременни мишки, на които е давана дозата от 500 mg/kg/ден (около 1/2 от дневната доза за хора за mg/m²).

Увеличаване на честотата на хидроуретер и/или хидронефроза е наблюдавана при плъхове, на които е давана доза 2000 mg/kg/ден в проучване върху фертилитета и обща репродукция, 1500 mg/kg/ден в проучване за тератогенността и 500, 1000 и 2000 mg/kg/ден в перинатално и постнатално проучване. Значението на тези открития не е изяснено, но те са били свързани със забавено развитие. Тези дози са също приблизително 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600 mg за mg/m².

В тератологично проучване при зайци увеличение на честотата на постимплантационната загуба на плода се наблюдава при дози от 60, 300 и 1500 mg/kg/ден по време на органогенезата. Тези дози са около 1/4 до 8 пъти по-високи от дневната доза при хора от 3600 mg за mg/m².

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Neurontin 100 mg капсули

Lactose, cornstarch и talc. Капсулна обвивка: Gelatine, sodium lauryl sulfate, вода, titanium dioxide (E171).

Neurontin 300 mg capsules

Lactose, cornstarch и talc. Капсулна обвивка: Gelatine, sodium lauryl sulfate, вода, titanium dioxide (E171), iron oxide hydrate (E172).



Neurontin 400 mg capsules

Lactose, cornstarch и talc. *Капсулна обвивка:* Gelatine, sodium lauryl sulfate, вода, titanium dioxide (E171), iron oxide hydrate (E172), iron (III) oxide.

Neurontin 600 mg tablets

Poloxamer 407, copolyvidone, cornstarch, magnesium stearate. *Филмово покритие:* Opadry white YS-1-18111, candelilla wax. *Оцветител за надпис:* Opacode Orange.

Neurontin 800 mg tablets

Poloxamer 407, copolyvidone, cornstarch, magnesium stearate. *Филмово покритие:* Opadry white YS-1-18111, candelilla wax. *Оцветител за надпис:* Black Monogram Ink.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

Капсули – 3 години

Таблетки – 2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Капсулите да се съхраняват при температура под 30°C.

Таблетите да се съхраняват при температура под 25°C.

6.5. Вид на опаковката и съдържание

Капсули от 100 mg – x 20, x 100

Капсули от 300 mg – x 50, x 100

Капсули от 400 mg – x 50, x 100

Таблетки от 600 mg – x 50, x 100

Таблетки от 800 mg – x 50, x 100

6.6. Препоръки при употреба

Само по лекарско предписание!

Да се пази на място недостъпно за деца!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer HCP Corporation
235 East 42nd Str.
New York, NY 10017-5755
USA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Neurontin 100 mg капсули: 20000709

Neurontin 300 mg капсули: 20000710

Neurontin 400 mg капсули: 20000711

Neurontin 600 mg таблетки: 20030032

Neurontin 800 mg таблетки: 20030033

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА



Капсули: 17.11.2000
Таблетки: 20.01.2003

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

22.06.2006

