

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НЕУРОНТИН 100 mg капсули
НЕУРОНТИН 300 mg капсули
НЕУРОНТИН 400 mg капсули
NEURONTIN 100 mg capsules
NEURONTIN 300 mg capsules
NEURONTIN 400 mg capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 4086 - 8 / 29.01.09

Одобрено: 28 / 09.12.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Габапентин (*Gabapentin*)

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

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Епилепсия

Габапентин е показан за монотерапия за лечение на парциални пристъпи 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).

Габапентин е показан за добавъчна терапия при лечението на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и деца на 3 и повече години. Безопасността и ефективността на габапентин 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).

Невропатна болка

Габапентин е показан за лечение на невропатна болка при възрастни на 18 и повече години. Безопасността и ефективността на габапентин при пациенти под 18 години не е установена.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи указания:

Габапентин 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 беше от 900 до 3600 mg дневно. Терапията може да бъде започната с прием на 300 mg три пъти на ден (ТПД) в ден 1 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 пристъпи.

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 ^a

ЕПД^a – един път дневно, ДПД^b – два пъти дневно, ТПД^a – 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 габапентин 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 габапентин, за да се оптимизира терапията с габапентин. Освен това габапентин може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарства без да се очаква промяна на плазмените концентрации на габапентин или на другите антиепилептични лекарства.

Невропатна 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 невропатна 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 габапентин 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 габапентин, се препоръчва натоварваща доза от 300 до 400 mg, впоследствие след всеки 4 часа хемодиализа се приемат от 200 до 300 mg габапентин.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) по различни показания, са съобщавани суицидна идеация и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при габапентин.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Общи

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

Габапентин не е ефективен при абсанси.

При пациенти, при които се изисква съпътстващо лечение с морфин, може да се наблюдават увеличения на концентрациите на габапентин. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за симптоми на потискане на ЦНС като сънливост например и дозите габапентин или морфин трябва да бъдат подходящо намалени. (Вж. раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.)

Информация за пациента:

За да се осигури безопасна и ефективна употреба на габапентин, 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 габапентин.

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

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

Габапентин 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 пристъпи.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Морфин: В проучване, включващо здрави доброволци (N=12), при приложението на 60 mg капсула с контролирано освобождаване морфин 2 часа преди приложението на 600 mg капсула габапентин, средната площ под кривата (AUC) на габапентин се е увеличила с 44% сравнено с

габапентин, приложен без морфин. 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 морфин не са били засегнати от приложението на габапентин 2 часа след морфин. Наблюдаваните опиоид-медиирани нежелани реакции, свързани с приложението на морфин с габапентин, не са се различавали значимо от тези при приложение на морфин с плацебо. Степента на взаимодействие при други дози не е известна. (Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.)

Не са установени взаимодействия между габапентин и фенobarбитал, фенитоин, валпроева киселина или карбамазепин. Фармакокинетиката на габапентин след достигане на равновесни концентрации при здрави хора е подобна на тази при пациенти с епилепсия, получаващи някой от тези антиконвулсанти.

Едновременният прием на габапентин с перорални контрацептиви, съдържащи норетиндрон и/или етинил естрадиол, не повлиява фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на нито една от съставките.

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

Пробенацид не променя бъбречната екскреция на габапентин.

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

Лабораторни резултати

Фалшиво положителни резултати при използване на тест-лентички Ames N-Multitrix SG® са докладвани при добавяне на габапентин 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

Габапентин се екскретира в кърмата. Поради това, че ефектът върху кърмачето е неизвестен, трябва внимателно да се прецени прилагането на лекарството при кърмачки. Габапентин 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 габапентин като добавъчна терапия беше преценена в клинични проучвания, проведени с повече от 2 000 здрави участници и пациенти, при които габапентин беше с добра

поносимост. От всички пациенти 543 участваха в контролирани клинични проучвания. Тъй като в повечето случаи габапентин е бил прилаган в комбинация с други антиепилептични лекарства, не е било възможно да се определи кое(и) лекарство(а) е(са) свързано(и) с нежеланите лекарствени реакции, когато са възниквали такива.

Габапентин 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 габапентин като добавъчна терапия

Таблица 3 включва признаци и симптоми, възникнали по време на терапията, и с честота при поне 1% от пациентите с парциални пристъпи, участвали в плацебо-контролирани клинични проучвания с габапентин като добавъчна терапия. В тези клинични проучвания или габапентин, 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 габапентин като добавъчна терапия в плацебо-контролирани клинични проучвания

Система в организма/Нежелана лекарствена реакция	Габапентин ^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>Сърдечносъдова 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	6	1,1	2	0,5
Намаление на белите кръвни клетки	6	1,1	2	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	2	0,5
<i>Дихателна система</i>				
Кашлица	10	1,8	5	1,3
Фарингит	15	2,8	6	1,6
Ринит	22	4,1	14	3,7
<i>Кожа и кожни образувания</i>				
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
<i>Специфични анализатори</i>				
Амблиопия	23	4,2	4	1,1
Диплопия (двойно виждане)	32	5,9	7	1,9
<i>Пикочополова система</i>				
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 габапентин 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;

Сърдечносъдова 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 рефлексии, 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 габапентин 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 габапентин. 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 габапентин 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 габапентин като добавъчна терапия (случаи при поне 2% при пациентите на габапентин и с честота по-висока, отколкото в групата на плацебо)

Система в организма/ Нежелана лекарствена реакция	Габапентин ^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 тегло	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 габапентин 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 габапентин като монотерапия или преминали 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 тегло, гадене и/или повръщане и сомнолентност.

Деца

Около 8% от 292 деца на възраст от 3 до 12 години, които са получавали габапентин 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.

Невропатна болка

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

Система в организма/ Нежелана лекарствена реакция	Габапентин ^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 габапентин. 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 (ФЧП), еритема мултиформе, халюцинации, двигателни нарушения като хореоатетоза, дискинезия и дистония, палпитации, 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 габапентин. Най-често съобщаваните реакции са възбуда, безсъние, гадене, болка и повишено изпотяване.

4.9. Предозиране

Остра, животозастрашаваща токсичност при предозиране на габапентин 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 габапентин при прием на по-високи дози може да ограничи абсорбцията при предозиране, като по такъв начин се намалява токсичността при предозиране.

Въпреки че габапентин 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 габапентин 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

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични лекарства, АТС код: N03AX12

Габапентин 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 валпроат, барбитурати, бензодиазепини, GABA-трансаминазни инхибитори, инхибитори на захвата на GABA, GABA-агонисти и GABA-прекурсори. *In-vitro* проучвания с габапентин, 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 габапентин и неговите структурни деривати. Въпреки това идентификацията и функцията на местата на свързване на габапентин предстои да бъдат установени.

Габапентин 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-метил-D-аспартат (NMDA).

Габапентин не взаимодейства с натриевите канали *in vitro* и по това се различава от фенитоин и карбамазепин. Габапентин частично намалява отговора към агониста на глутамата N-метил-D-аспартат при някои тестови системи *in vitro*, но само в концентрации, по-високи от 100 µM, които не се достигат *in vivo*. Габапентин слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери *in vitro*. Приложението на габапентин при плъхове увеличава метаболизма

на GABA в няколко региони на мозъка по начин, подобен на натриев валпроат, но в различни мозъчни региони. Отношението на тези механизми на действие на габапентин спрямо неговия антиконвулсантен ефект остава да бъде уточнена. При животни габапентин лесно преминава в мозъка и предотвратява появата на пристъпи от максимален електрошок, от химични конвулсанти, включително инхибитори на GABA-синтеза и при генетични модели на пристъпи.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

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

Фармакокинетиката на габапентин 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 габапентин 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 габапентин 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

Габапентин не се свързва с плазмените протеини и неговият обем на разпределение е 57,7 L. При пациенти с епилепсия концентрациите на габапентин в цереброспиналната течност са приблизително 20% от съответните равновесни минимални плазмени концентрации. Габапентин се елиминира само чрез бъбречна екскреция. Няма данни за метаболизъм в човешкия организъм. Габапентин 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 габапентин е намален. Константата на скоростта на елиминиране, плазменият клирънс и бъбречният клирънс на габапентин са правопрпорционални на креатининовия клирънс.

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност:

Габапентин е бил прилаган на мишки в дози от 200, 600 и 2000 mg/kg/ден и на плъхове в дози от 250, 1000 и 2000 mg/kg/ден в продължение на две години. Статистически значимо повишаване на честотата на ацинарноклъткови 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. Ацинарноклътковите 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 ацинарноклъткови тумори при мъжките плъхове с канцерогенния риск за човека е неясна.

Мутагенеза

Габапентин няма генотоксичен потенциал. Габапентин не прояви мутагенна активност *in vitro* при стандартните опити с бактериални клетки или клетки от бозайници. Габапентин не предизвика структурни хромозомни аберации в клетки от бозайници нито *in vitro*, нито *in vivo* и не предизвика 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

Габапентин не увеличава честотата на малформациите в сравнение с контролите в потомството на мишки, плъхове или зайци при дози съответно 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).

Габапентин 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 общата 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

НЕУРОНТИН 100 mg капсули

Лактоза, царевично нишесте и талк. *Капсулна обвивка:* Желатин, натриев лаурилсулфат, вода, титанов диоксид (E171).

НЕУРОНТИН 300 mg капсули

Лактоза, царевично нишесте и талк. *Капсулна обвивка:* Желатин, натриев лаурилсулфат, вода, титанов диоксид (E171), железен оксид хидрат (E172).

НЕУРОНТИН 400 mg капсули

Лактоза, царевично нишесте и талк. *Капсулна обвивка:* Желатин, натриев лаурилсулфат, вода, титанов диоксид (E171), железен оксид хидрат (E172), железен (III) оксид.

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 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. Данни на опаковката

Капсули от 100 mg – x 20, x 100
Капсули от 300 mg – x 50, x 100
Капсули от 400 mg – x 50, x 100

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich, Kent
Англия CT13 9NJ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕУРОНТИН 100 mg капсули: 20000709
НЕУРОНТИН 300 mg капсули: 20000710
НЕУРОНТИН 400 mg капсули: 20000711

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

Капсули: 17/11/2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

