

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Neurontin 300 mg tvrde kapsule
Neurontin 400 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Neurontin 300 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 300 mg gabapentina.
Neurontin 400 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 400 mg gabapentina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Neurontin 300 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 41 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.
Neurontin 400 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 54 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Neurontin 300 mg tvrde kapsule su žute, neprozirne, tvrde kapsule od dva dijela s otisnutim oznakama "Neurontin 300 mg" i "VLE" te sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Neurontin 400 mg tvrde kapsule su narančaste, neprozirne, tvrde kapsule od dva dijela s otisnutim oznakama "Neurontin 400 mg" i "VLE" te sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Neurontin je indiciran kao dodatna terapija kod liječenja parcijalnih napadaja s i bez sekundarne generalizacije u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starije (vidjeti dio 5.1.).

Neurontin je indiciran kao monoterapija kod liječenja parcijalnih napadaja s i bez sekundarne generalizacije u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

Liječenje periferne neuropatske boli

Neurontin je indiciran za liječenje periferne neuropatske boli poput bolne dijabetičke neuropatije i post-herpetične neuralgije u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U Tablici 1. navedena je titracijska shema početka liječenja za sve indikacije koja se preporučuje u liječenju odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Upute za doziranje za djecu mlađu od 12 godina navedene su u zasebnom podnaslovu dalje u ovom odlomku.

Tablica 1.		
TABLICA DOZIRANJA – POČETNA TITRACIJA		
1. dan	2. dan	3. dan
300 mg jednom na dan	300 mg dva puta na dan	300 mg tri puta na dan

Prekid liječenja lijekom Neurontin

Skladno važećoj kliničkoj praksi, ako je liječenje gabapentinom potrebno prekinuti, preporuča se to učiniti postupno tijekom najmanje tjedan dana, neovisno o indikaciji.

Epilepsija

Epilepsija uobičajeno iziskuje dugotrajno liječenje. Doziranje određuje nadležni liječnik na temelju individualne podnošljivosti i djelotvornosti.

Odrasli i adolescenti:

U kliničkim ispitivanjima, učinkovito doziranje bilo je u rasponu od 900 do 3600 mg/dan. Liječenje može započeti titriranjem doze prema Tablici 1 ili primjenom doze od 300 mg tri puta na dan prvog dana. Potom, na temelju individualnog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati za 300 mg/dan svaka 2 - 3 dana do najveće moguće doze od 3600 mg/dan. Za pojedine bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina. Najkraće vrijeme postizanja doze od 1800 mg/dan je tjedan dana, za postizanje doze od 2400 mg/dan je dva tjedna, a za postizanje doze od 3600 mg/dan je tri tjedna. Doze do 4800 mg/dan dobro su se podnosile u dugotrajnim otvorenim kliničkim ispitivanjima. Ukupna dnevna doza mora biti podijeljena u tri pojedinačne doze, a maksimalno vremensko razdoblje između doza ne smije premašiti 12 sati, kako bi se spriječila pojava probojnih konvulzija.

Djeca u dobi od 6 godina i starija:

Početa bi se doza trebala kretati između 10 i 15 mg/kg/dan, a učinkovita doza se postiže titracijom na veće doze tijekom otprilike tri dana. Učinkovita doza gabapentina u djece u dobi od 6 godina i starije je 25 do 35 mg/kg/dan. Doze do 50 mg/kg/dan dobro su se podnosile u dugotrajnim kliničkim ispitivanjima. Ukupna dnevna doza trebala bi biti podijeljena u tri pojedinačne doze, a maksimalno vremensko razdoblje između doza ne smije premašiti 12 sati.

Za optimizaciju liječenja gabapentinom nije potrebno pratiti koncentracije gabapentina u plazmi. Nadalje, gabapentin se može koristiti u kombinaciji s ostalim antiepileptičkim lijekovima bez promjene koncentracija gabapentina u plazmi ili serumskih koncentracija ostalih antiepileptičkih lijekova.

Periferna neuropatska bol

Odrasli:

Liječenje se može započeti titriranjem doze prema Tablici 1. Alternativno, početna doza je 900 mg/dan podijeljena u tri jednake doze. Potom, na temelju individualnog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati za 300 mg/dan svaka 2 - 3 dana do najveće moguće doze od 3600 mg/dan. Za pojedine bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina.

Najkraće vrijeme postizanja doze od 1800 mg/dan je tjedan dana, za postizanje doze od 2400 mg/dan je dva tjedna, a za postizanje doze od 3600 mg/dan je tri tjedna.

Kod liječenja periferne neuropatske boli poput bolne dijabetičke neuropatije i post-herpetičke neuralgije, djelotvornost i sigurnost nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima za liječenje dulje od 5 mjeseci. Ako je za liječenje periferne neuropatske boli potrebno više od 5 mjeseci, nadležni liječnik mora izvršiti procjenu kliničkog statusa bolesnika i odrediti je li potrebna

dodatna terapija.

Upute za sve indikacije

U bolesnika s lošim općim zdravstvenim stanjem, tj. sa smanjenom tjelesnom težinom, nakon presađivanja organa i sl., dozu treba titrirati sporije, bilo primjenom manjih jačina doza ili duljim intervalima između povećanja doza.

Stariji bolesnici (iznad 65 godina starosti)

Starijim bolesnicima će možda trebati prilagoditi dozu zbog slabljenja bubrežne funkcije s dobi (vidjeti Tablicu 2). Somnolencija, periferni edem i astenija mogu se učestalije pojavljivati u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom uključivo s bolesnicima koji su na hemodijalizi preporuča se prilagodba doze, kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2.	
Doza gabapentina u odraslih, temeljena na bubrežnoj funkciji	
Klirens kreatinina (ml/min)	Ukupna dnevna doza ^a (mg/dan)
≥80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^b - 600
<15 ^c	150 ^b - 300

^a Ukupna dnevna doza treba biti podijeljena u tri jednake doze. Smanjene doze su namijenjene bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 79 ml/min).

^b Dnevna doza 150 mg uzima se kao 300 mg svaki drugi dan.

^c U bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min dnevna doza bi trebala biti smanjena proporcionalno klirensu kreatinina (npr. bolesnici s klirensom kreatinina od 7,5 ml/min trebaju uzimati polovicu dnevne doze u odnosu na dozu koju uzimaju bolesnici s klirensom kreatinina od 15 ml/min).

Primjena u bolesnika na hemodijalizi

U bolesnika s anurijom koji su na hemodijalizi, a koji nisu nikad uzimali gabapentin, preporuča se udarna doza od 300 do 400 mg, a potom 200 do 300 mg gabapentina nakon svake 4-satne hemodijalize. U dane kada nisu na dijalizi, bolesnici ne bi smjeli uzimati gabapentin.

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom koji su na hemodijalizi, održavanje doze gabapentina potrebno je provoditi prema preporučenim dozama koje se mogu pronaći u Tablici 2. Uz dozu održavanja, preporučuje se i dodatna doza od 200 do 300 mg nakon svake 4-satne hemodijalize.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Gabapentin se uzima s ili bez hrane te se mora u cijelosti progutati, s dovoljnom količinom

tekućine (npr. čaša vode).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s liječenjem gabapentinom. U trenutku propisivanja bolesnike je potrebno savjetovati o tim znakovima i simptomima te pomno pratiti moguće kožne reakcije. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje gabapentinom potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik uz primjenu gabapentina razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a, taj se bolesnik više nikada ne smije ponovno liječiti gabapentinom.

Anafilaksija

Gabapentin može uzrokovati anafilaksiju. Znakovi i simptomi u prijavljenim slučajevima uključivali su otežano disanje, oticanje usana, grla i jezika i hipotenziju koji su zahtijevali hitno liječenje. Bolesnike treba uputiti da prekinu terapiju gabapentinom i odmah potraže medicinsku skrb ako osjete znakove ili simptome anafilaksije (vidjeti dio 4.8.).

Suicidalne misli i ponašanje

U bolesnika koji su liječeni antiepilepticima u nekoliko indikacija, prijavljena je pojava suicidalnih misli i ponašanja. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih, kliničkih ispitivanja antiepileptika pokazala je malo povećanje rizika od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat. Zabilježeni su slučajevi suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika liječenih gabapentinom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) potrebno je uputiti na liječničku pomoć u slučaju pojave znakova suicidalnih misli i ponašanja. U bolesnika se mora pratiti pojava suicidalnih misli i ponašanja te u slučaju njihove pojave razmotriti prikladno liječenje. Potrebno je razmotriti prekid terapije gabapentinom u slučaju suicidalnih misli i ponašanja.

Akutni pankreatitis

Ako bolesnik tijekom liječenja oboli od akutnog pankreatitisa, liječenje gabapentinom potrebno je prekinuti (vidjeti dio 4.8.).

Napadaji

Iako nema podataka koji bi ukazivali na povratne (engl. *rebound*) napadaje nakon prekida primjene gabapentina, nagli prekid liječenja antikonvulzivima u bolesnika s epilepsijom može dovesti do epileptičkog statusa (vidjeti dio 4.2.).

Kao i kod ostalih antiepileptičkih lijekova tijekom primjene gabapentina u nekih bolesnika može doći do učestalijih napadaja ili pojave nove vrste napadaja.

Kao i kod ostalih antiepileptika, u bolesnika koji su otporni na liječenje, a koji uzimaju više od jednog antiepileptika, pokušaji ukidanja antiepileptika u istodobnoj primjeni u svrhu

postizanja monoterapije gabapentinom, pokazali su nisku stopu uspjeha.

Gabapentin se ne smatra učinkovitim kod primarnih generaliziranih napada kao što su mali napadi (tzv. „apsans“) i u nekih bolesnika može pogoršati ovakve napade. Stoga, gabapentin treba primjenjivati pažljivo u bolesnika s mješovitim napadima uključujući i male napade.

Liječenje gabapentinom povezano je s omaglicom i somnolencijom (izrazitom pospanošću), što može dovesti do slučajnih ozljeda (pad). Također, nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi konfuzije, gubitka svijesti i umanjenja mentalnih sposobnosti. Prema tome, bolesnike je potrebno upozoriti na oprez sve dok ne budu upoznati s potencijalnim učincima liječenja gabapentinom.

Istodobna primjena s opioidima i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Bolesnike koji trebaju istodobno liječenje depresorima SŽS-a, uključujući opioide, potrebno je pažljivo pratiti radi znakova depresije SŽS-a kao što su somnolencija, sedacija i respiratorna depresija. Kod bolesnika koji istovremeno uzimaju gabapentin i morfij može doći do povećanja koncentracije gabapentina. Dozu gabapentina ili istodobno korištene terapije depresorima SŽS-a, uključujući opioide, potrebno je smanjiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez kada se propisuje istodobna primjena gabapentina s opioidima zbog rizika od pojave depresije SŽS-a. U opservacijskom, ugniježđenom ispitivanju slučajeva i kontrola, temeljenom na populaciji korisnika opioida, istodobno propisivanje opioida i gabapentina bilo je povezano s povećanim rizikom od smrti povezane s primjenom opioida, u usporedbi s propisivanjem primjene samih opioida (prilagođen omjer izgleda, 1,49 [95% CI, 1,18 do 1,88, $p < 0,001$]).

Respiratorna depresija

Gabapentin je povezan s teškom respiratornom depresijom. Bolesnici s ugroženom respiratornom funkcijom, respiratornim ili neurološkim bolestima, oštećenjem bubrega, istodobnom primjenom depresora SŽS-a i starije osobe mogu imati veći rizik od te teške nuspojave. U tih bolesnika možda će trebati prilagoditi dozu.

Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)

Nisu provedena sistematska ispitivanja s gabapentinom u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. U jednom dvostruko slijepom ispitivanju, u bolesnika koji pate od neuropatske boli došlo je do pojava somnolencije, perifernog edema i astenije u nešto višem postotku u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, nego u mlađih bolesnika. Osim navedenih rezultata, klinička ispitivanja u ovoj dobnoj skupini ne ukazuju na profil nuspojava koji bi bio drugačiji od onog koji je primijećen u mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Učinci dugotrajnog liječenja (dulje od 36 tjedana) gabapentinom na učenje, inteligenciju i razvoj u djece i adolescenata nisu dostatno ispitani. Korisni učinci produljenog liječenja moraju se stoga procijeniti u odnosu na moguće rizike.

Pogrešna primjena, mogućnost zlouporabe i ovisnost

Gabapentin može izazvati ovisnost o lijeku čak i pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi zlouporabe i pogrešne primjene lijeka. Bolesnici s anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti mogu biti izloženi većem riziku od pogrešne primjene, zlouporabe i ovisnosti o gabapentinu te je potreban oprez kod primjene gabapentina u takvih bolesnika. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti u bolesnika prije propisivanja gabapentina.

Bolesnike liječene gabapentinom potrebno je nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi pogrešne primjene, zlouporabe ili ovisnosti o gabapentinu, primjerice razvoj tolerancije, povećanje doze i zahtijevanje lijeka.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijski testovi

Lažno pozitivni nalazi mogu se dobiti u semi-kvantitativnom određivanju ukupne količine proteina u urinu korištenjem test-traka. Stoga se tako dobivene pozitivne rezultate preporučuje provjeriti metodama koje se temelje na drugačijem analitičkom načelu kao što je Biuret-ova metoda, turbidimetrijska ili kolorimetrijska metoda ili primijeniti ove alternativne metode od samog početka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Neurontin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Neurontin 300 mg i 400 mg tvrde kapsule sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Postoje spontane prijave i prikazi slučajeva iz literature o respiratornoj depresiji, sedaciji i smrti povezanoj s primjenom gabapentina kada se istodobno primjenjivao s depresorima SŽS-a, uključujući opioide. U nekima od tih izvješća, autori su smatrali da je kombinirana primjena gabapentina i opioida osobito zabrinjavajuća u neotpornih bolesnika, starijih osoba, bolesnika s ozbiljnom osnovnom respiratornom bolešću, bolesnika s polipragmazijom i bolesnika s poremećajima uzrokovanim zlouporabom tvari.

U ispitivanju koje je uključivalo zdrave ispitanike (N=12), pri primjeni 60 mg morfija u obliku kapsula s kontroliranim otpuštanjem 2 sata prije primjene 600 mg gabapentin kapsula, površina ispod krivulje (AUC) se povećala za 44 % u usporedbi s gabapentinom primijenjenim bez morfija. Stoga je bolesnike kojima je potrebno istodobno liječenje opioidima potrebno pažljivo promatrati zbog mogućih simptoma depresije središnjeg živčanog sustava poput somnolencije, sedacije i respiratorne depresije te je potrebno dozu gabapentina ili opioida smanjiti na odgovarajući način.

Nisu primijećene interakcije između gabapentina i fenobarbitala, fenitoina, valproične kiseline ili karbamazepina.

Farmakokinetika gabapentina u stanju dinamičke ravnoteže slična je u zdravih ispitanika i bolesnika koji boluju od epilepsije, a koji uzimaju druge antiepileptičke lijekove.

Istodobna primjena gabapentina s oralnim kontraceptivima koji sadrže noretindron i/ili etinil estradiol ne utječe na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže bilo kojeg od ovih sastojaka.

Istodobna primjena gabapentina s antacidima koji sadrže aluminij i magnezij, smanjuje bioraspoloživost gabapentina do 24 %. Preporučuje se uzimanje gabapentina najmanje dva sata nakon uzimanja antacida.

Izlučivanje gabapentina putem bubrega ostaje nepromijenjeno uz probenecid.

Ne očekuje se da je neznatno smanjenje u izlučivanju gabapentina bubrezima koje je primijećeno pri istodobnoj primjeni s cimetidinom od kliničkog značaja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptičkim lijekovima općenito

Ženama koje su u reproduktivnoj dobi i posebno ženama koje planiraju trudnoću ili su trudne potrebno je dati stručni savjet o potencijalnom riziku za fetus kako uzrokovanom s napadajima, tako i s liječenjem antiepilepticima. Ako žena namjerava zatrudnjeti, potrebno je preispitati potrebu liječenja antiepilepticima. Liječenje antiepilepticima kod žena koje liječe epilepsiju se ne smije naglo prekinuti jer to može dovesti do niza napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za majku i dijete. Monoterapija se treba primjenjivati kad god je to moguće jer istovremeno liječenje s više različitih antiepileptika može biti povezano s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o korištenim antiepilepticima.

Rizik povezan s gabapentinom

Gabapentin prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Podaci iz nordijskog opservacijskog ispitivanja koje je obuhvatilo više od 1700 trudnoća izloženih gabapentinu u prvom tromjesečju nisu pokazali veći rizik od većih kongenitalnih malformacija među djecom koja su bila izložena gabapentinu u usporedbi s djecom koja nisu bila izložena i u usporedbi s djecom koja su bila izložena pregabalinu, lamotriginu i pregabalinu ili lamotriginu. Također, nije primijećen povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja kod djece koja su bila izložena gabapentinu tijekom trudnoće.

Postojali su ograničeni dokazi o većem riziku za malu porođajnu težinu i prijevremeni porod, ali ne i od mrtvorođenja, za smanjenu gestacijsku dob, niski Apgar rezultat nakon 5 minuta i mikrocefaliju u novorođenčadi žena koje su bile izložene gabapentinu.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Gabapentin se može koristiti tijekom prvog tromjesečja trudnoće ako je klinički potrebno.

Sindrom ustezanja u novorođenčadi (engl. *neonatal withdrawal syndrome*) prijavljen je u novorođenčadi izložene gabapentinu *in utero*. Istodobna izloženost gabapentinu i opioidima tijekom trudnoće može povisiti rizik od sindroma ustezanja u novorođenčadi. Potrebno je pažljivo nadzirati novorođenčad.

Dojenje

Gabapentin se izlučuje u majčino mlijeko. Obzirom da učinak na dojenče nije poznat, potreban je oprez prilikom primjene gabapentina u majke koja doji. Gabapentin se smije koristiti u dojilja samo ako mogući korisni učinci jasno nadmašuju potencijalne rizike.

Plodnost

Nema učinka na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gabapentin može imati manji ili umjeren učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Gabapentin djeluje na središnji živčani sustav te može uzrokovati omaglice, pospanost ili slične simptome. Čak i ako su samo blagog ili umjerenog stupnja, ove nuspojave mogu biti opasne u bolesnika koji voze ili upravljaju strojevima. Ovo posebno vrijedi na početku liječenja te nakon povećanja doze.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su primijećene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u epilepsiji (dodatna i monoterapija) i neuropatskoj boli navedene su na donjoj listi prema organskim sustavima i učestalosti (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$; $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$). U slučajevima gdje je u kliničkim ispitivanjima primijećena različita učestalost neke nuspojave, navedena je najveća registrirana.

Dodatne nuspojave koje su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište uključene su u kategoriju nuspojava nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnije prema najmanje ozbiljnoj.

Infekcije i infestacije

Vrlo često: virusna infekcija
Često: upala pluća, upale dišnog sustava, upale mokraćnog sustava, infekcija, upala srednjeg uha

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija
Nepoznato: trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: alergijske reakcije (npr. urtikarija)
Nepoznato: sindrom preosjetljivosti, sistemska reakcija varijabilne prezentacije koja može uključivati povišenu temperaturu, osip, hepatitis, limfadenopatiju, eozinofiliju i neke druge simptome, anafilaksija (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: anoreksija, povećan apetit
Manje često: hiperglikemija (najčešće opažena u bolesnika s dijabetesom)
Rijetko: hipoglikemija (najčešće opažena u bolesnika s dijabetesom)
Nepoznato: hiponatrijemija

Psijatrijski poremećaji

Često: neprijateljstvo, konfuzija i emocionalna nestabilnost, depresija, tjeskoba, nervoza, abnormalno razmišljanje
Manje često: agitacija
Nepoznato: halucinacije, suicidalne misli, ovisnost o lijeku

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: somnolencija, omaglica, ataksija
Često: konvulzije, hiperkinezije, dizartrija, amnezija, tremor, nesanica, glavobolja, osjet sličan paresteziji, hipoestezije, loša koordinacija, nistagmus, pojačani, smanjeni refleksi ili nedostatak refleksa
Manje često: hipokinezija, psihička oštećenja
Rijetko: gubitak svijesti
Nepoznato: ostali poremećaji kretanja (npr. koreoatetozna, diskinezija, distonija)

Poremećaji oka

Često: poremećaji vida poput ambliopije, diplopije

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica
Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije

Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, vazodilatacija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Često: dispneja, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis
Rijetko: respiratorna depresija

Poremećaji probavnog sustava

Često: povraćanje, mučnina, abnormalnosti zubi, upala desni, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, suhoća usta ili grla, nadutost
Manje često: disfagija
Nepoznato: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: hepatitis, žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: edem lica, purpura najčešće opisana kao masnice koje nastaju kao rezultat fizičke traume, osip, svrbež, akne
Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom (vidjeti dio 4.4.), multiformni eritem, angioedem, alopecija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgija, mialgija, bol u leđima, trzanje
Nepoznato: rabdomioliza, mioklonus

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, inkontinencija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: impotencija
Manje često: seksualna disfunkcija (uključujući promjene libida, poremećaje ejakulacije i

anorgazmiju)
Nepoznato: hipertrofija dojki, ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor, vrućica
Često: periferni edem, abnormalan hod, astenija, bol, slabost, sindrom gripe
Manje često: generalizirani edem
Nepoznato: sindrom ustezanja*, bol u prsima. Nagle neobjašnjive smrti uočene su u slučajevima gdje nije utvrđena uzročno-posljedična veza s liječenjem gabapentinom.

Pretrage

Često: smanjen broj bijelih krvnih zrnaca, povećanje tjelesne težine
Manje često: povišene vrijednosti u testovima jetrene funkcije AST, ALT i bilirubina
Nepoznato: povišena razina kreatin fosfokinaze

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Često: slučajne ozljede, prijelomi, ogrebotine
Manje često: pad

* Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost (vidjeti dio 4.4). Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2).

Kod liječenja gabapentinom primijećeni su slučajevi akutnog pankreatitisa. Uzročno-posljedična veza s gabapentinom nije jasna (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika koji su na hemodijalizi zbog terminalne faze zatajivanja bubrega, prijavljena je miopatija s povećanom razinom kreatin kinaze.

Upale dišnog sustava, upala srednjeg uha, konvulzije i bronhitis primijećeni su samo u kliničkim ispitivanjima u djece. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima u djece, često je primijećeno agresivno ponašanje i hiperkinezija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Akutna, po život opasna toksičnost nije zabilježena u slučajevima predoziranja gabapentinom do doze od 49 grama.

Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, dvoslike, smetnje govora, omamljenost, gubitak svijesti, letargiju i blagi proljev. Svi su se bolesnici oporavili uz suportivnu skrb. Smanjena apsorpcija gabapentina pri većim dozama može ograničiti apsorpciju lijeka prilikom predoziranja i tako smanjiti toksičnost predoziranja.

Predoziiranje gabapentinom, osobito u kombinaciji s drugim lijekovima s učinkom na središnji živčani sustav, može rezultirati komom.

Iako se gabapentin može ukloniti hemodijalizom, iskustvo je pokazalo da to najčešće nije potrebno. Međutim, hemodijaliza može biti indicirana u bolesnika s težim stupnjem zatajenja bubrega.

Oralna smrtonosna doza gabapentina nije utvrđena u miševa i štakora kojima su dane doze u visini od 8000 mg/kg. Znakovi akutne toksičnosti u životinja uključivali su ataksiju, otežano disanje, ptozu, hipoaktivnost ili ekscitiranost.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BF01

Mehanizam djelovanja

Gabapentin brzo ulazi u mozak i sprječava napadaje u više životinjskih modela epilepsije. Gabapentin nema afinitet za GABAA ili GABAB receptor niti mijenja metabolizam GABA-e (gama-aminomaslačna kiselina). Ne veže se na receptore ostalih neurotransmitera u mozgu i ne ulazi u interakcije s natrijevim kanalima. Gabapentin se veže visokim afinitetom na $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) podjedinicu naponom kontroliranih kalcijevih kanala te je predloženo da je vezanje na $\alpha 2\delta$ podjedinicu moguće povezano s antikonvulzivnim učinkom gabapentina u životinja. Široki probir (eng. *broad panel screening*) ne ukazuje na dodatne ciljane molekule osim $\alpha 2\delta$.

Dokazi iz nekoliko nekliničkih modela ukazuju da je farmakološka aktivnost gabapentina moguće posredovana vezanjem na $\alpha 2\delta$ putem redukcije u otpuštanju ekscitirajućih neurotransmitera u regijama središnjeg živčanog sustava. Takva aktivnost može biti temelj antikonvulzivne aktivnosti gabapentina. Još je potrebno utvrditi važnost ovih aktivnosti gabapentina za njegov antikonvulzivni učinak u ljudi.

Gabapentin također pokazuje djelotvornost u nekoliko životinjskih nekliničkih modela boli. Predlaže se da specifično vezanje gabapentina na $\alpha 2\delta$ podjedinicu rezultira u više različitih djelovanja koja mogu biti odgovorna za analgetsku aktivnost u životinjskim modelima. Analgetska aktivnost gabapentina može nastupiti u leđnoj moždini kao i u višim centrima mozga putem interakcija s descendnim putevima koji inhibiraju bol. Važnost ovih nekliničkih svojstava za kliničku aktivnost u ljudi je nepoznata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko ispitivanje dodatnog liječenja parcijalnih napadaja u pedijatrijskih bolesnika, u dobi od 3 do 12 godina, pokazalo je numeričku, ali ne statistički bitnu razliku u 50 % stopi odgovora u korist skupine koja je dobivala gabapentin u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Dodatne post-hoc analize stope odgovora prema dobi nisu otkrile statistički bitan učinak dobi, bilo kao kontinuirana ili dihotomna varijabla (starosne skupine 3 - 5 i 6 - 12 godina). Podaci iz ove dodatne post-hoc analize su sažeti u tablici ispod:

Reakcija (≥ 50 % poboljšanje) na liječenje i dob MITT* populacije			
Dobna skupina	Placebo	Gabapentin	P-Vrijednost
< 6 godina	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 do 12 godina	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

*Modificirana ITT (*eng.* Intention-to treat) populacija (MITT) definira se kao svi bolesnici koji su randomizirani na ispitivani lijek, a koji su imali dnevnike o napadajima dostupnim za procjenu tijekom 28 dana osnovne i dvostruko slijepe faze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, vršne koncentracije gabapentina u plazmi primjećuju se u roku od 2 do 3 sata. Bioraspoloživost gabapentina (dio apsorbirane doze) smanjuje se s povećanjem doze. Apsolutna bioraspoloživost za 300 mg kapsule jest otprilike 60 %. Hrana, uključujući i prehranu s visokim unosom masnoća, nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku gabapentina.

Farmakokinetika gabapentina ne mijenja se ponovljenom primjenom. Iako su koncentracije gabapentina u plazmi uobičajeno između 2 µg/ml i 20 µg/ml u kliničkim ispitivanjima, takve koncentracije nisu predznak sigurnosti ili djelotvornosti. Farmakokinetički parametri su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Sažetak srednjih vrijednosti (%CV) farmakokinetičkih parametara gabapentina u stanju dinamičke ravnoteže nakon svakih osam sati primjene

Farmakokinetički parametar	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Srednja	%CV	Srednja	%CV	Srednja	%CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0 - 8) µg•hr/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

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

t_{max} = vrijeme za C_{max}

T1/2 = poluvijek eliminacije

AUC(0 - 8) = površina ispod krivulje „koncentracija u plazmi – vrijeme“ od 0 do 8 sati nakon doziranja

Ae% = postotak doze koja se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom od 0 do 8 sati nakon doziranja

NA = Nije poznato

Distribucija

Gabapentin se ne veže za proteine plazme i ima volumen raspodjele od 57,7 litara. U bolesnika s epilepsijom, koncentracije gabapentina u cerebrospinalnoj tekućini (CSL) su otprilike 20 % odgovarajućih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Gabapentin je prisutan u majčinom mlijeku dojilja.

Biotransformacija

Nema podataka o metabolizmu gabapentina u ljudi. Gabapentin ne inducira hepatalne oksidaze, enzime mješovitih funkcija koji su odgovorni za metabolizam lijeka.

Eliminacija

Gabapentin se eliminira nepromijenjen samo putem renalnog izlučivanja. Poluvijek eliminacije gabapentina ne ovisi o dozi i traje u prosjeku od 5 do 7 sati.

U starijih bolesnika te u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, klirens gabapentina iz plazme je smanjen. Konstanta stope eliminacije gabapentina, klirens iz plazme i bubrežni klirens su direktno proporcionalni s klirensom kreatinina.

Gabapentin se otklanja iz plazme putem hemodijalize. Preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2.).

Farmakokinetika gabapentina u djece određena je u 50 zdravih ispitanika u dobi između 1 mjesec i 12 godina. Općenito, koncentracije gabapentina u plazmi u djece > 5 godina starosti su slične kao i u odraslih kada se primjenjuje doziranje na osnovi mg/kg. U farmakokinetičkoj studiji na 24 zdrava ispitanika pedijatrijske populacije u starosti između 1 i 48 mjeseci, zamijećeni su za oko 30% smanjeni AUC, smanjeni C_{max} i povišeni klirens po tjelesnoj težini, u usporedbi s podacima dostupnima u djece starije od 5 godina.

Linearnost / nelinearnost

Bioraspoloživost gabapentina (dio apsorbirane doze) smanjuje se s povećanjem doze što uzrokuje nelinearnost sa farmakokinetičkim parametrima koji uključuju parametar bioraspoloživosti (F) npr. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Farmakokinetika eliminacije (farmakokinetički parametri koji ne uključuju F poput CLr i $T_{1/2}$) najbolje je prikazana putem linearne farmakokinetike. Koncentracije gabapentina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže mogu se predvidjeti iz podataka dobivenih nakon primjene jedne doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza

Gabapentin je putem hrane primjenjivan u miševa u dozama od 200, 600 i 2000 mg/kg/dan te štakora u dozama od 250, 1000 i 2000 mg/kg/dan tijekom dvije godine. Statistički značajno povećanje pojave tumora acinarnih stanica gušterače primijećeno je samo u muških štakora pri najvišim dozama. Vršne koncentracije lijeka u plazmi u štakora pri dozi od 2000 mg/kg/dan su 10 puta više od koncentracija u plazmi u ljudi pri dozi od 3600 mg/dan. Tumori acinarnih stanica gušterače u muških štakora su tumori niskog stupnja zloćudnosti, nisu utjecali na preživljenje, nisu metastazirali ili invadirali u okolno tkivo te su bili slični onima koji su primijećeni u kontrolnim skupinama. Nije jasna povezanost ovih tumora acinarnih stanica gušterače u muških štakora s kancerogenim rizikom u ljudi.

Mutagenеза

Gabapentin nije pokazao genotoksični potencijal. Nije bio mutagen *in vitro* u standardnim testovima u kojima se koriste stanice bakterija ili sisavaca. Gabapentin nije inducirao nikakva odstupanja u strukturama kromosoma sisavaca *in vitro* ili *in vivo* te nije inducirao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži hrčaka.

Utjecaj na plodnost

Nisu uočene nikakve nuspojave u svezi s plodnošću ili reprodukcijom u štakora pri dozama od 2000 mg/kg (otprilike pet puta maksimalna dnevna doza u ljudi na osnovi mg/m^2 površine tijela).

Teratogeneza

Gabapentin nije povećao pojavu malformacija, u usporedbi s kontrolama, kod potomaka miševa, štakora ili kunića pri dozama do 50, 30 i 25 puta višim od doze od 3600 mg u ljudi, (četiri, pet ili osam puta, doza u ljudi, na mg/m^2 osnovi).

Gabapentin je izazvao zakašnjelo okoštavanje na lubanji, kralježnici, prednjim i stražnjim udovima kod glodavaca, što ukazuje na zastoј u rastu fetusa. Ovi su se učinci pojavili kada su se gravidnim miševima davale oralne doze od 1000 ili 3000 mg/kg/dan tijekom organogeneze te u štakora kojima je dana doza od 2000 mg/kg prije ili za vrijeme parenja i tijekom gestacije. Ove su doze otprilike 1 do 5 puta veće od doze 3600 mg u ljudi na mg/m^2 osnovi. Nisu uočene nikakve nuspojave u gravidnih miševa kojima je primijenjena doza od 500

mg/kg/dan (otprilike 1/2 dnevne doze u ljudi, na mg/m² osnovi).

Povećana pojava hidrouretera i/ili hidronefroze je primijećena u štakora kojima je primijenjeno 2000 mg/kg/dan tijekom studije fertilitnosti i opće reproduktivne studije, 1500 mg/kg/dan u ispitivanjima teratogeneze i 500, 1000 te 2000 mg/kg/dan u studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja. Značaj ovih nalaza je nepoznat, ali ih se povezuje sa zastojeom u razvoju. Ove su doze također otprilike 1 do 5 puta veće od doze od 3600 mg u ljudi, na mg/m² osnovi.

U ispitivanjima teratogeneze u kunića, došlo je do pojave post-implantacijskog gubitka fetusa u gravidnih ženki kunića pri dozama od 60, 300 i 1500 mg/kg/dan za vrijeme organogeneze. Te doze su otprilike 0,3 do 8 puta veće od dnevne doze od 3600 mg u ljudi, na mg/m² osnovi. Granice sigurnosti nisu dovoljne kako bi se isključili rizici tih učinaka u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Talk

Sastav tvrde kapsule:

Želatina
Voda
Natrijev laurilsulfat

Boje:

Neurontin 300 mg tvrde kapsule sadrže titanijev dioksid (E171) i željezov oksid, žuti (E172).
Neurontin 400 mg tvrde kapsule sadrže titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crveni (E172)

Tinta:

šelak
indigo karmin aluminij (E132)
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Neurontin 300 mg tvrde kapsule: 50 (5x10) kapsula u (PVC/PVDC/Al) blisteru.
Neurontin 400 mg tvrde kapsule: 50 (5x10) kapsula u (PVC/PVDC/Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909LD Capelle aan den IJssel
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neurontin 300 mg tvrde kapsule: HR-H-198579675
Neurontin 400 mg tvrde kapsule: HR-H-227912224

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. studenog 2001.
Datum posljednje obnove: 27. siječanj 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.11.2024.