

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Neurontin**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ***Neurontin*Активна съставка: *Gabapentin***2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лекарствено вещество – вид и количество:

Neurontin се предлага 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

таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания****Епилепсия**

Монотерапия с gabapentin е показана при възрастни и деца над 12 години с парциални припадъци с и без вторична генерализация. Безопасността и ефективността на монотерапията при деца под 12 години не е доказана (вижте раздел 4.2. – Дозировка и начин на приложение: Възрастни и деца над 12 години)

Добавъчна терапия с gabapentin е показана при възрастни и деца на 3 и повече години с парциални припадъци с и без вторична генерализация. Безопасността и ефективността на gabapentin като добавъчна терапия при деца под 3 години не е доказана. (вижте 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 за лечение на невропатична болка при пациенти под 18 години не е доказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Gabapentin се прилага перорално независимо от храненето.

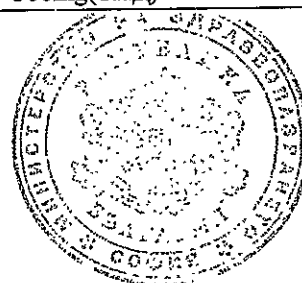
Епилепсия**Възрастни и деца над 12 години**

При клинични проучвания терапевтично ефективният дозов интервал беше от 900 до 3600mg дневно. Терапията може да бъде започната с прием на 300mg три пъти на ден (ТПД) в ден 1, или с титриране на дозата, както е описано в таблица 1. Дневната дозата, разделена на три равни дози, може да бъде увеличена до максимална доза от 3600mg/ден. Дози до 4800mg/ден се понасяха добре по време на дългосрочни отворени клинични проучвания. Максималното време между дозите, при трикратен дозов режим (ТПД), не трябва да надвишава 12 часа, за да се предотврати появата на припадъци.

Таблица 1 :

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

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



Пациенти деца на възраст от 3 до 12 години

Ефективната доза на gabapentin е 25 – 35mg/kg/ден, давана в три равни дози (три пъти на ден), както е показано в таблица 2. Първоначално титриране до терапевтично ефективна дозата може да бъде проведено в рамките на три дни като се дава 10mg/kg/ден в ден 1, 20mg/kg/ден в ден 2 и 30 mg/kg/ден в ден 3, както е описано в таблица 3. След това дневната дозата, разделена на три равни дози, може да се увеличава до максимална доза от 35mg/kg/ден. При дългосрочни клинични проучвания е установено, че дози до 40-50mg/kg/ден се понасят добре.

Таблица 2: Дозиране на gabapentin при пациенти деца на възраст от 3 до 12 години

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg/ден)
17 - 25	600
26 - 36	900
37 - 50	1200
51 - 72	1800

Таблица 3: Таблица за дозиране на gabapentin при деца – начално титриране

Телесно тегло	Доза	Ден 1	Ден 2	Ден 3
17 - 25	600 mg	200 mg ЕПД ^а	200 mg ДПД ^б	200 mg ТПД ^в
≥26	900 mg	300 mg ЕПД ^а	300 mg ДПД ^б	300 mg ТПД ^в

(ЕПД)^а – един път дневно, (ДПД)^б – два пъти дневно, (ТПД)^в – три пъти дневно

Не е необходимо мониториране на плазмените концентрации на gabapentin, за да се оптимизира терапията с gabapentin. В следствие gabapentin може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарства, като не съществува опасност за промяна на плазмените концентрации, както на gabapentin, така и на другите антиепилептични лекарства.

Ако се налага прекъсване на лечението с gabapentin и/или прибавяне към терапията на алтернативен антиконвулсант, то това трябва да стане постепенно в рамките на период от минимум една седмица.

Невропатична болка при възрастни

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

Корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и невропатична болка или епилепсия

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компроментирана бъбречна функция и/или при пациенти на хемодиализа, както е показано в таблица 4 .

Таблица 4 : Дозиране на gabapentin при възрастни , в зависимост от бъбречната им функция.

Клирънс на креатинин (ml/min)	Обща дневна доза ^а (mg/ден)
≥80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^б - 600
≤15	150 ^б - 300



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

^bДа се приемат като 300mg през ден.

Корекция на дозата при пациенти, подложени на хемодиализа:

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

4.3 Противопоказания

Neurontin е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към gabapentin или някоя от другите съставки.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Общи:

Въпреки че няма доказателства за възникване на “ребаунд” феномен при терапия с gabapentin, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус. Когато по преценка на клинициста се налага редуциране на дозата, прекъсване на лечението или замяна с алтернативен антиконвулсант, това трябва да се направи постепенно за период от минимум една седмица. Gabapentin по принцип не е ефективен при абсанси.

Информация за пациента:

Долупосочената информация трябва да се предостави на пациента, за да се осигури безопасна и ефективна употреба на gabapentin.

1. Информирайте личния си лекар за всяко предписано или не лекарство, алкохол или хапчета, които употребявате в момента или планирате да употребявате по време на лечението с gabapentin.
2. Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте бременни, или планирате да забременеете, или ако забременеете по време на лечението с gabapentin.
3. Gabapentin се екскретира в кърмата и ефектът върху кърмачето е неизвестен. Трябва да информирате Вашия лекар, ако кърмите. (вижте раздел 4.6. – Бременност и лактация: употреба при кърмачки)
4. Gabapentin може да наруши способността Ви за шофиране или за работа с потенциално опасни машини. Така че, докато не разберете дали това лекарство намалява тези Ви способностите, не шофирайте и не работете с потенциално опасни машини.
5. Интервалът между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да не се отключат припадъци.

4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Не са установени взаимодействия между gabapentin и phenobarbital, phenytoin, valproic acid или carbamazepine.

Фармакокинетиката на gabapentin при достигане на равновесни концентрации при здрави хора, е подобна на тази при пациенти с епилепсия, получаващи едновременно и 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 магнезий или алуминий, намалява бионаличността на gabapentin с около 20%. Ето защо се препоръчва gabapentin да се приема най-малко 2 часа след приема на антиацид.

Probenecide не променя бъбречната екскреция на gabapentin.

При едновременния 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 добавянето на gabapentine към терапията с други антиконвулсанти. Ето защо, 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

Все още не са проведени адекватни и добре контролирани проучвания за приложението на лекарствения продукт при бременни жени. Тъй като изследванията с животни не винаги са показателни за терапевтичния отговор при човека, 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. (виж 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 изпозва при кърмачки само, ако ползата категорично надвишава риска от лечението.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Епилепсия

Безопасността на gabapentin като добавъчна терапия беше преценена при 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, в случаите в които такива са възниквали.

Безопасността на gabapentin бе преценена и въз основа на приложението му като самостоятелна терапия при повече от 600 пациенти. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки до средно тежки.

Случаи на нежелани лекарствени реакции в контролирани клинични проучвания за gabapentin като добавъчна терапия

В таблица 5 е представен списък на признаци и симптоми на спешност, възникнали в поне 1% от пациентите с парциални припадъци, участвали в плацебо-контролирани клинични проучвания за gabapentin като добавъчна терапия. При тези клинични проучвания gabapentin и плацебо са били добавяни към обичайната за пациентите антиепилептична терапия. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки до средно тежки.

Таблица 5 : Обобщение на признаците и симптомите на спешност, с честота $\geq 1\%$ при пациенти лекувани с gabapentin като добавъчна терапия в плацебо-контролирани клинични проучвания

Система в организма / нежелана лекарствена реакция	Общ брой пациенти Gabapentin ^a N= 543		Общ брой пациенти Плацебо ^a N=378	
	Брой пациенти	%	Брой пациенти	%
Организмът като цяло				
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
Температура	7	1.3	5	1.3
Главоболие	44	8.1	34	9.0
Вирусна инфекция	7	1.3	8	2.1
Сърдечно-съдова				
вазодилатация	6	1.1	1	



Храносмилателна система				
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
Съхота в устата и гърлото	9	1.7	2	0.5
Гадене и/или Повръщане	33	6.1	27	7.1
Кръвотворна и Лимфна				
Левкопения	6	1.1	2	0.5
Намаление на белите кръвни клетки	6	1.1	2	0.5
Метаболизъм и Хранене				
Периферен оток	9	1.7	2	0.5
Надаване на телло	16	2.9	6	1.6
Мускулно-скелетна система				
Фрактури	6	1.1	3	0.8
Миалгия	11	2.0	7	1.9
Нервна система				
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
Дихателна система				
Кашлица	10	1.8	5	1.3
Фарингит	15	2.8	6	1.6
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 (късогледство)	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 при всички клинични проучвания:

Добавъчна терапия:

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

Цялия организъм: астения, неразположение, оток на лицето

Сърдечно-съдова система: хипертония

Храносмилателна система: флатуленция, анорексия, гингивит

Хемопоеична 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 ситема: пневмония

Урогенитална система: инфекции на уринарния тракт

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

Монотерапия

Не са наблюдавани неочаквани нежелани лекарствени реакции по време на клинични проучвания за приложението на gabapentin като монотерапия. Нежеланите лекарствени реакции: замаяност, атаксия, сомнолентност, парестезия, и нистагъм, се оказаха дозозависими, което бе установено при даването на дози от 300 до 3600mg/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 същество от тези, описани при по-млади пациенти. При пациенти с бъбречна недостатъчност, дозата трябва да бъде коригирана. (вижте 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, температура, гадене и/или повръщане, и сомнолентност.

Таблица 6 : Поява на нежелани лекарствени реакции при деца на възраст от 3 до 12 години по време на контролирани проучвания на gabapentin като добавъчна терапия (случаи с честота поне 2% при пациенти на терапия с gabapentin, като честотата е многократно по-висока отколкото в групата, в която са приемали 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
Температура	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



Нервна система		
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
Дихателна система		
Бронхит	3.4	0.8
Респираторна инфекция	2.5	0.8

^aвключва комбинирана антиепилептична терапия

Други нежелани лекарствени реакции при деца с честота по-висока от 2%, които са възникнали с еднаква или по-висока честота при групата, на която е прилагано 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:

При добавъчна терапия:

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

При 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 преминали към монотерапия в предмаркетингови изследвания, са прекъснали лечението поради възникване на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции, станали най-честата причина за прекъсване на лечението са: замаяност, нервност, наддаване на тегло, гадене и /или повръщане и сомнолентност.

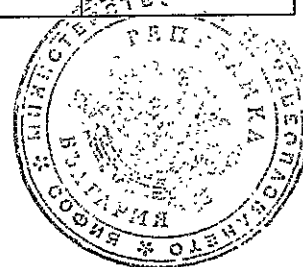
При деца:

Около 8% от 292 деца на възраст от 3 до 12 години, участвали в клинични изследвания, при които е прилаган gabapentin, са прекъснали лечението поради появата на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите лекарствени реакции, станали най-честата причина за прекъсване на лечението при деца са: сомнолентност, хиперкинезии и враждебност.

Невропатична болка:

Таблица 7: Обобщение на признаците и симптомите на спешност, с честота $\geq 1\%$ при пациенти, лекувани с gabapentin за невропатична болка в плацебо-контролирани клинични изследвания

Система в организма / нежелана лекарствена реакция	Gabapentin ^a N= 821		Плацебо ^a N=537	
	N от PtS	%	N от PtS	%
Организмът като цяло				
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



Храносмилателна система				
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
Метаболизъм и Хранене				
Периферен оток	44	5.4	14	2.6
Наддаване на тегло	14	1.7	0	0.0
Нервна система				
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
Хиперстезия	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
Дихателна система				
Диспнея	9	1.1	3	0.6
фарингит	15	1.8	7	1.3
Кожна и кожни образувания				
Обрив	14	1.7	4	0.7
Специфични анализатори				
Амблиопия	15	1.8	2	0.4

Постмаркетингови резултати:

Наблюдавани са случаи на внезапна смърт, с неизвестна етиология, при които не е установена каквато и да било връзка с приложението на gabapentin. Наблюдавани други пост-маркетингови нежелани лекарствени реакции са: уринна инконтиненция, панкреатит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, промени в нивата на кръвната глюкоза при пациенти с диабет и повишени стойности на функционалните чернодробни показатели (ФЧП).

4.9 Предозиране

Остра, животозастрашаваща токсичност при предозиране на gabapentin в дози до 49g не е установена.

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

Въпреки, че gabapentin може да бъде отстранен от циркулацията с хемодиализа, клиничният опит показва, че това обикновено не е препоръчително. Въпреки това обаче, при пациенти с тежко бъбречно увреждане, хемодиализата може да бъде средство на избор.



Пероралната летална доза на gabapentin не беше уточнена при мишки и плъхове, въпреки че при тях беше достигната доза от 8000mg/kg. Признаци на остра токсичност при проучвания с животни бяха: атаксия, затруднено дишане, намалена активност или смърт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Gabapentin е структурен аналог на невротрансмитера GABA (gamma-aminobutyric acid), но механизмът на действието му 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-продукти.

При *in vitro* проучвания, gabapentin, маркиран с радионуклид, набелязва 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, точните места на свързване на gabapentin предстои да бъдат установени.

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

Gabapentin не оказва въздействие върху натриевите канали *in vitro* и по това се различава от phenytoin и carbamazepine. Gabapentin частично намалява отговора към агонист на глутамата – N-methyl-D-aspartate (NMDA) при някои тестови системи *in vitro*, но само в концентрации по-високи 100μM, които не се достигат *in vivo*. Gabapentin слабо намалява освобождаването на моноаминните невротрансмитери *in vitro*. Приложението на gabapentin при плъхове увеличава GABA-метаболизма в няколко региони на мозъка по начин, подобен на valproate sodium, но в различни от неговите места на действие. Връзката на тези механизми на действие на gabapentin, обясняващи антиконвулсантния му ефект остава да бъде уточнена. При проучвания с животни е установено, че gabapentin лесно преминава в мозъчните тъкани и предотвратява появата на припадъци след слаб електрошок, при приложение на химичните конвулсанти включително инхибитори на GABA-синтеза, както и в генетични модели на припадъци.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бионаличността на gabapentin не е пропорционална на приетата доза. При повишаване на дозата, бионаличността на gabapentin намалява. След перорален прием, върховите плазмени концентрации на gabapentin се достигат на 2–3 час. Абсолютната бионаличност на gabapentin капсули е около 60%. Храна с високо съдържание на мазнини не повлиява фармакокинетиката на gabapentin.

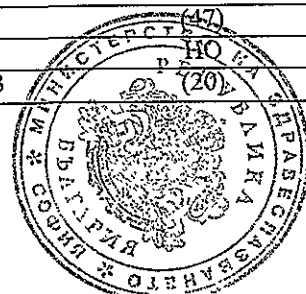
Изчистването на gabapentin от плазмата се описва най-добре като линейна фармакокинетика.

Времето на полуелиминиране на gabapentin е дозозависимо и е около 5 до 7 часа.

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

Таблица 8: Обобщение на средните стойности на фармакокинетичните характеристики на gabapentin в стадий на достигане на равновесни концентрации след прием на 8 часа.

Фармакокинетичен параметър	300 mg (N=7)	400mg (N=11)
C _{max} (μg/ml)	4.02 (24)	5.50 (21)
t _{max} (hr)	2.7 (18)	2.1 (47)
t _{1/2} (hr)	5.2 (12)	6.1 (20)
AUC (0-∞)μg·hr/mL)	24.8 (24)	33.3



Ae% (%)	НН	НН	63.6	(14)
---------	----	----	------	------

НО = не е определено

НН = не е налично

Gabapentin не се свързва с плазмените протеини и обемът му на разпределение е 57.7L. При пациенти с епилепсия плазмените концентрации на gabapentin в цереброспиналната течност са приблизително 20% от съответните равновесни плазмени концентрации. Gabapentin се елиминира от организма само чрез бъбречна екскреция. Gabapentin не се метаболизира в човешкия организъм. Gabapentin няма чернодробен метаболизъм, включващ участието на оксидативни ензими, необходими за метаболизма на други лекарства.

При по-възрастни пациенти и при пациенти с бъбречна недостатъчност, плазменният клирънс на gabapentin е намален. Скоростта на елиминиране на gabapentin, плазменният клирънс и бъбречният клирънс 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. (вижте раздел 4.2. – Дозировка и начин на приложение – Таблица 4)

Фармакокинетиката на gabapentin при деца беше определена за 24 часа, като бяха изследвани здрави деца 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 по 200, 600 и 2000mg/kg/ден и на плъхове в дози от 250, 1000 и 2000mg/kg/ден в продължение на две години. Статистически значимо повишаване на честотата на поява на ацинарноклетъчен рак на панкреаса е било установено само в мъжките плъхове и то при най-високите дози. Върховите плазмени концентрации на лекарството при плъхове, на които е прилаган 2000mg/kg/ден са 10 пъти по-високи отколкото плазмените концентрации в човешкия организъм при доза 3600mg/ден. Ацинарноклетъчният карцином на панкреаса при мъжките плъхове е с ниска степен на малигненост, не повлиява преживяемостта, не метастазира и не уврежда околните тъкани, и е подобен на този при контролните животни. Връзката на тези панкреатични ацинарноклетъчни тумори в мъжките плъхове, с канцерогенния риск за човека не е изяснена.

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, както и не доведе до формиране на микронуклеуси в костния мозък на хамстери.

Нарушения на фертилитета

Не бяха забелязани нежелани лекарствени реакции по отношение на фертилитета и репродуктивната способност при плъхове, на които са прилагани 2000mg/kg/ден (приблизително 5 пъти максималната дневна доза при хора за mg/m²)

Тератогенеза

Gabapentin не увеличава честотата на малформациите в сравнение с контролите, в потомството на мишки, плъхове или зайци при дози от 50, 30 и 25 пъти по-високи от дневната доза при човека от 3600mg, (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 проявяват в случаите, когато на бременни мишки е давана перорално доза от 1000 до 3000mg/kg/ден в периода на органогенеза и на плъхове – доза от 500, 1000 или 2000mg/kg малко 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 3600mg за mg/m².

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

Увеличаване на честотата на поява на хидроуретер и/или хидронефроза е забелязана при проучвания за влиянието на gabapentin върху фертилитета и репродукцията при плъхове, на които е давана доза 2000 mg/kg/ден,



1500 mg/kg/ден при проучване за тератогенността и 500, 100 и 2000 mg/kg/ден в проучвания за перинаталните и постнаталните ефекти на gabapentin. Значението на тези открития не е изяснено, но те са свързани със забавено развитие. Тези дози са също около 1 до 5 пъти по-високи от човешката доза от 3600mg за mg/m^2

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 в периода на органогенеза. Тези дози са около $\frac{1}{4}$ до 8 пъти по-високи от дневната доза при хора от 3600mg за mg/m^2

6.0 Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Всяка таблетка съдържа poloxamer 407, copolyvidonum, corn starch, magnesium stearate, talc, hydroxypropyl cellulose и candelilla wax.

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

таблетки – 2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Таблетките да се съхранява при температура под 25°C .

6.5 Вид и съдържание на опаковката

таблетки 600 mg – x50, x100

таблетки 800 mg – x50, x100

6.6 Инструкции за употреба

По лекарско предписание само.

Да се пази на място недостъпно за деца!

7. Притежател на разрешителното за употреба

Pfizer HCP Corporation

235 East 42nd Street, New York,

NY 10017-5755, USA

8. Номер на разрешението за употреба

Neurontin 600 mg таблетки

Neurontin 800 mg таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА

24.05.2001

