

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Δ NEURONTIN

100 mg

300 mg

400 mg

Kapsula tvrda

gabapentin

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NEURONTIN 100 mg:

Jedna tvrda kapsula 100 mg sadrži 100 mg gabapentina.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Jedna tvrda kapsula 100 mg sadrži 13 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

NEURONTIN 300 mg:

Jedna tvrda kapsula 300 mg sadrži 300 mg gabapentina.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Jedna tvrda kapsula 300 mg sadrži 41 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

NEURONTIN 400 mg:

Jedna tvrda kapsula 400 mg sadrži 400 mg gabapentina.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Jedna tvrda kapsula 400 mg sadrži 54 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Spisak pomoćnih supstanci dat je u odjeljku 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Neurontin 100 mg tvrde kapsule

Bijele, neprozirne, tvrde želatinske kapsule od dva dijela s otisnutim oznakama 'Neurontin 100 mg' i VLE koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Neurontin 300 mg tvrde kapsule

Žute, neprozirne, tvrde želatinske kapsule od dva dijela s otisnutim oznakama 'Neurontin 300 mg' i VLE koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

Neurontin 400 mg tvrde kapsule

Narandžaste, neprozirne, tvrde želatinske kapsule od dva dijela s otisnutim oznakama 'Neurontin 400 mg' i VLE koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Epilepsija

Neurontin je indiciran kao dodatna terapija kod liječenja parcijalnih napada sa i bez sekundarne generalizacije kod odraslih i djece starosti 6 i više godina (pogledati odjeljak 5.1.).

Neurontin je indiciran kao monoterapija kod liječenja parcijalnih napada sa i bez sekundarne generalizacije kod odraslih i adolescenata starosti 12 i više godina.

Liječenje perifernog neuropatskog bola

Neurontin je indiciran za liječenje perifernog neuropatskog bola poput bolne dijabetičke neuropatije i post-herpetične neuralgije kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U Tabeli 1. je navedena titracijska shema početka liječenja za sve indikacije koja se preporučuje u liječenju odraslih i adolescenata starosti 12 i više godina. Upute za doziranje za djecu mlađu od 12 godina navedene su u posebnom podnaslovu dalje u ovom odjeljku.

Tabela 1		
TABELA DOZIRANJA - POČETNA TITRACIJA		
1. dan	2. dan	3. dan
300 mg jednom dnevno	300 mg dva puta dnevno	300 mg tri puta dnevno

Prekid liječenja gabapentinom

U skladu s postojećom kliničkom praksom, ako se liječenje gabapentinom mora prekinuti, preporučuje se postepeno ukidanje tokom najmanje 1 sedmice, bez obzira na indikaciju.

Epilepsija

Epilepsija uobičajeno iziskuje dugotrajno liječenje. Doziranje određuje nadležni ljekar na osnovu pojedinačne podnošljivosti i učinkovitosti.

Odrasli i adolescenti

U kliničkim ispitivanjima, učinkovito doziranje je bilo u rasponu od 900 do 3600 mg/dan. Liječenje se može započeti titriranjem doze prema Tabeli 1. ili primjenom doze od 300 mg tri puta na dan prvog dana. Potom, na temelju individualnog odgovora pacijenta 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 pacijente je prikladnija sporija titracija doze gabapentina. Najkraće vrijeme postizanja doze od 1800 mg/dan je sedam dana, za postizanje doze od 2400 mg/dan je 2 sedmice, a za postizanje doze od 3600 mg/dan je 3 sedmice. 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 starosti 6 i više godina

Početna bi se doza trebala kretati između 10 i 15 mg/kg/dan, a učinkovita doza se postiže titracijom na veće doze tokom otprilike tri dana. Učinkovita doza gabapentina kod djece 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 terapije 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.

Periferni neuropatski bol

Odrasle osobe

Terapija se može započeti titriranjem doze prema Tabeli 1. Alternativno, početna doza je 900 mg/dan podijeljena u tri jednake doze. Potom, na temelju individualnog odgovora pacijenta 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 pacijente je prikladnija sporija titracija doze gabapentina. Najkraće vrijeme postizanja doze od 1800 mg/dan je sedam dana, za postizanje doze od 2400 mg/dan je 2 sedmice, a za postizanje doze od 3600 mg/dan je 3 sedmice.

Kod liječenja perifernog neuropatskog bola poput bolne dijabetičke neuropatije i post-herpetičke neuralgije, učinkovitost i sigurnost nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima za liječenje duže od 5 mjeseci. Ako je za liječenje perifernog neuropatskog bola potrebno više od 5 mjeseci, nadležni liječnik mora izvršiti procjenu kliničkog statusa pacijenta i odrediti je li potrebna dodatna terapija.

Upute za sve indikacije

Kod pacijenata s lošim općim zdravstvenim stanjem, npr. sa smanjenom tjelesnom težinom, nakon presađivanja organa itd., dozu treba titrirati sporije, bilo primjenom manjih jačina doza ili dužim intervalima između povećanja doza.

Stariji pacijenti (preko 65 godina starosti)

Starijim pacijentima će možda trebati prilagoditi dozu zbog slabljenja bubrežne funkcije s godinama (vidjeti Tabelu 2). Somnolencija, periferni edem i astenija mogu se učestalije pojavljivati kod starijih pacijenata.

Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom

Kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom uključivo s pacijentima koji su na hemodijalizi preporučuje se prilagođavanje doze, kako je prikazano u Tabeli 2. Kako bi se slijedile navedene preporuke, za pacijente s oštećenom bubrežnom funkcijom uputno je koristiti gabapentin 100 mg kapsule.

Tabela 2	
DOZA GABAPENTINA KOD 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 pacijentima s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 79 ml/min).

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

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

Primjena kod pacijenata na hemodijalizi

Za pacijente s anurijom koji su na hemodijalizi, a koji nisu nikad uzimali gabapentin, preporučuje 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, pacijenti ne bi smjeli uzimati gabapentin.

Kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom koji su na hemodijalizi, održavanje doze gabapentina potrebno je provoditi prema preporučenim dozama koje se mogu pronaći u Tabeli 2. Uz

dozu održavanja, preporučuje se i dodatna doza od 200 do 300 mg nakon svake 4-satne hemodijalize.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Gabapentin se može uzimati sa ili bez hrane. Kapsule treba progutati cijele sa dovoljnom količinom tečnosti (npr. sa čašom vode).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u sekciji 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip od lijekova s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili fatalne, prijavljene su u vezi s liječenjem gabapentinom. Prilikom propisivanja lijeka, pacijente treba upoznati sa znakovima i simptomima, te pomno pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, odmah prekinuti liječenje gabapentinom i razmotriti alternativno liječenje (po potrebi).

Ako je pacijent razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a s primjenom gabapentina, liječenje gabapentinom ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti kod tog pacijenta.

Anafilaksija

Gabapentin može prouzrokovati anafilaksiju. U prijavljenim slučajevima anafilaksije, znaci i simptomi uključivali su otežano disanje, oticanje usana, grla i jezika te hipotenziju koja je zahtijevala hitno medicinsko liječenje. Pacijente treba posavjetovati da zaustave uzimanje gabapentina i odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko uoče simptome i znake anafilaksije (vidjeti sekciju 4.8).

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su kod pacijenata liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom ukazala je i na malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja uočeni su kod pacijenata liječenih gabapentinom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.8).

Pacijentima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja. Pacijente treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjenu odgovarajuće terapije. Prekid uzimanja gabapentina se treba razmotriti u slučaju pojave suicidalnih ideja i ponašanja.

Akutni pankreatitis

Ako pacijent tokom liječenja oboli od akutnog pankreatitisa, terapiju gabapentinom je potrebno prekinuti (pogledati odjeljak 4.8).

Konvulzije

Iako nema podataka koji bi ukazivali na povratne napade nakon prekida primjene gabapentina, nagli prekid liječenja antikonvulzivima kod pacijenata s epilepsijom može dovesti do epileptičkog statusa (pogledati odjeljak 4.2.).

Kao i kod ostalih antiepileptičkih lijekova tokom primjene gabapentina kod nekih pacijenata može doći do učestalijih napada ili pojave nove vrste napada.

Kao i kod ostalih antiepileptika, kod pacijenata koji su otporni na liječenje, a koji uzimaju više od jednog antiepileptika, pokušaji ukidanja antiepileptika u istovremenoj 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 kod nekih pacijenata može pogoršati takve napade. Stoga, gabapentin treba primjenjivati pažljivo kod pacijenata s mješovitim napadima uključujući i male napade.

Liječenje gabapentinom povezano je sa pojavom omaglice i somnolencije, što može povećati nastanak slučajnih povreda (padova). Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je i izvještaja o konfuziji, gubitku svijesti i narušenoj mentalnoj funkciji. Zbog toga se pacijenti savjetuju da obrate pažnju na to sve dok ne postanu upoznati sa potencijalnim učincima ovog lijeka.

Istovremena upotreba sa opioidima i drugim CNS depresorima

Pacijente koji su na istovremenoj terapiji depresorima centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući opioide, treba pažljivo pratiti kako bi se uočili eventualni znaci depresije CNS-a, kao što su somnolencija, sedacija i respiratorna depresija. Kod pacijenata koji istovremeno primaju gabapentin i morfin može se javiti povećanje koncentracije gabapentina. Dozu gabapentina, ili istovremenu terapiju CNS depresorima uključujući opioide, treba smanjiti do odgovarajućeg nivoa (vidjeti odjeljak 4.5).

Potreban je oprez kod propisivanja gabapentina istovremeno sa opioidima zbog rizika od depresije CNS-a. U populacijskoj, opservacionoj, ugniježđenoj studiji slučajeva i kontrola korisnika opioda, pacijenti koji su uzimali gabapentin istovremeno sa opioidima bili su izloženi povećanom riziku od smrti povezane sa opioidom u poređenju sa pacijentima koji su uzimali samo opioid na recept (prilagođeni omjer izgleda [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 do 1,88, $p < 0,001$]).

Respiratorna depresija

Gabapentin je povezan sa ozbiljnim respiratornim depresijama. Pacijenti sa ugroženim respiratornim funkcijama, respiratornim ili neurološkim oboljenjima, oštećenjem funkcije bubrega, pacijenti koji istovremeno uzimaju i CNS depresore te stariji pacijenti izloženi su većem riziku od pojavljivanja ove neželjene reakcije. Kod ovih grupa pacijenata može biti potrebno prilagođavanje doze.

Stariji pacijenti (preko 65 godina starosti)

Nisu provedene sistemske studije sa gabapentinom u pacijenata preko 65 godina starosti. U jednoj dvostruko slijepoj probi sa pacijentima koji pate od neuropatske boli, somnolencija, periferni edem i astenija pojavili su se u većem procentu kod pacijenata sa 65 godina starosti i iznad nego u mlađoj populaciji. Osim ovih otkrića, klinička istraživanja u ovoj starosnoj grupi ne ukazuju na drugačiji profil nuspojava u odnosu na mlađe pacijente.

Pedijatrijska populacija

Učinci dugotrajnog liječenja (duže od 36 sedmica) gabapentinom na učenje, inteligenciju i razvoj u djece i adolescenata nisu dovoljno ispitani. Korisni učinci produženog liječenja moraju se stoga procijeniti u odnosu na moguće rizike.

Zloupotreba, potencijal zloupotrebe i ovisnost

Gabapentin može uzrokovati ovisnost o lijeku, koja se može pojaviti pri terapijskim dozama. Zabilježeni su slučajevi zloupotrebe i pogrešne upotrebe. Pacijenti s historijom zloupotrebe supstanci mogu biti izloženi većem riziku od zloupotrebe, pogrešne upotrebe i ovisnosti o gabapentinu, pa se gabapentin kod takvih pacijenata treba primjenjivati s oprezom. Prije propisivanja gabapentina potrebno je pažljivo procijeniti rizik pacijenta od pogrešne upotrebe, zloupotrebe ili ovisnosti.

Pacijente koji se liječe gabapentinom treba pratiti zbog znakova i simptoma zloupotrebe, pogrešne upotrebe ili ovisnosti o gabapentinu, kao što su razvoj tolerancije, povećanje doze i tabletomansko ponašanje.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom uočeni su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida, obično unutar 48 sati. Najčešći prijavljeni simptomi uključuju tjeskobu, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, abnormalni osjećaj, vrtoglavicu i malaksalost. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida uzimanja gabapentina može ukazivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Pacijenta o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Ako treba prekinuti primjenu gabapentina, preporučuje se da se to učini postepeno tokom najmanje 1 sedmice neovisno o indikaciji (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Lažno pozitivni nalazi mogu se dobiti u semi-kvantitativnom određivanju ukupne količine proteina u urinu korištenjem test-traka. Stoga se preporučuje provjeravanje tako dobijenih pozitivnih rezultata metodama koje se temelje na drugačijem analitičkom načelu kao što je Biuretova metoda, turbidimetrijska ili kolorimetrijska metoda ili primjene te alternativne metode od samog početka.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom

Neurontin tvrde kapsule sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, manjka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati Neurontin kapsule.

Neurontin 100 mg, 300 mg i 400 mg tvrde kapsule sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kapsuli. Pacijentima na dijeti sa niskim unosom natrijuma se može reći da ovaj lijek u suštini ne sadrži natrijum.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Postoje spontane prijave kao i slučajevi opisani u literaturi o pojavi respiratorne depresije, sedacije i smrti povezane sa upotrebom gabapentina istovremeno sa CNS depresorima, uključujući opioide. U nekim od ovih izvještaja, autori smatraju da treba biti posebno oprezan prilikom primjene kombinacije gabapentina sa opioidima u slabih pacijenata, starijih osoba, pacijenata sa ozbiljnom postojećom respiratornom bolešću, sa polifarmacijom i one sa poremećajem zloupotrebe supstanci.

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 primjenjenim bez morfija. Stoga treba pažljivo promatrati pacijente koji trebaju istovremeno liječenje opijatima zbog mogućih simptoma depresije centralnog nervnog sistema poput somnolencije, sedacije i respiratorne depresije te se doza gabapentina ili morfija treba postepeno smanjivati.

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

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

Istovremena 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.

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

Bubrežno izlučivanje gabapentina ostaje nepromijenjeno uz probenecid.

Ne očekuje se da je neznatno smanjenje u bubrežnom izlučivanju gabapentina koje je primjećeno pri istovremenoj primjeni s cimetidinom od kliničke važnosti.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptičkim lijekovima općenito

Potrebno je dati stručni savjet ženama u reproduktivnoj dobi, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i ženama koje su trudne, u vezi s mogućim rizikom za fetus uzrokovan napadima i antiepileptičkim liječenjem. Potrebu za antiepileptičkim liječenjem treba preispitati kada žena planira trudnoću. Kod žena koje se liječe od epilepsije, ne smije se naglo prekidati antiepileptička terapija jer to može dovesti do niza napada, što može imati ozbiljne posljedice i za majku i za dijete. Monoterapiji treba dati prednost kad god je to moguće jer bi terapija s višestrukim antiepilepticima mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija od monoterapije, ovisno o korištenim antiepilepticima.

Rizik povezan s gabapentinom

Gabapentin prolazi kroz ljudsku placentu.

Podaci iz nordijske opservacijske studije više od 1700 trudnoća koje su bile izložene gabapentinu u prvom trimestru nisu pokazali veći rizik od većih kongenitalnih malformacija među djecom koja su bila izložena gabapentinu u poređenju s djecom koja nisu bila izložena, kao i u poređenju s djecom koja su bila izložena pregabalinu, lamotriginu i pregabalinu ili lamotriginu. Isto tako, nije primijećen povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja kod djece koja su bila izložena gabapentinu tokom trudnoće.

Postoje ograničeni dokazi o većem riziku od niske težine pri porodu i prijevremenog poroda, ali ne i od mrtvorođenčadi, male veličine za gestacijsku dob, niskog Apgar rezultata nakon 5 minuta i mikrocefalije kod novorođenčadi žena koje su bile izložene gabapentinu.

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

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

Sindrom neonatalnog ustezanja prijavljen je kod novorođenčadi koja su *in utero* bila izložena gabapentinu. Istovremena izloženost gabapentinu i opioidima tokom trudnoće može povećati rizik od neonatalnog sindroma ustezanja. Novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

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

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale utjecaj lijeka na plodnost (vidjeti sekciju 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim utjecajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Gabapentin može malo ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Gabapentin djeluje na centralni nervni sistem te može uzrokovati omaglice, pospanost ili slične simptome. Čak i ako su samo blagog ili umjerenog stepena, te nuspojave mogu biti opasne za bolesnike koji voze ili upravljaju mašinama. To posebno vrijedi na početku liječenja te nakon povećanja doze.

4.8 Neželjena djelovanja

Nuspojave koje su primijećene tokom kliničkih ispitivanja provedenih u epilepsiji (dodatna i monoterapija) i neuropatskom bolu navedene su na donjoj listi prema organskom sistemu i učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$; $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) i vrlo rijetke ($< 1/10000$). U slučajevima gdje je u kliničkim ispitivanjima primijećena različita učestalost neke nuspojave, navedena je najveća registrirana.

Dodatne nuspojave koje su prijavljene u periodu nakon stavljanja lijeka na tržište uključene su u kategoriju nuspojava nepoznate učestalosti (iz dostupnih podataka nije moguće izvršiti procjenu).

Unutar svake grupe učestalosti neželjeni efekti su prikazani u padajućem nizu prema težini.

Klasifikacija po organskim sistemima	Nepovoljne reakcije na lijek
Infekcije i infestacije	
Veoma često	virusna infekcija
Često	upala pluća, upale dišnog sistema, upale mokraćnog sistema, infekcija, upala srednjeg uha
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	Leukopenija
Nepoznato	<i>Trombocitopenija</i>
Poremećaj imunološkog sistema	
Manje često	alergijske reakcije (npr. urtikarija)
Nepoznato	<i>sindrom preosjetljivosti (sistemska reakcija koja može uključivati povišenu temperaturu, osip, hepatitis, limfadenopatiju, eozinofiliju i ponekad neke druge znakove i simptome), anafilaksija (vidjeti odjeljak 4.4).</i>
Metabolizam i poremećaji prehrane	
Često	anoreksija, povećan apetit
Manje često	hiperglikemija (najčešće primjećena kod dijabetičara)
Rijetko	hipoglikemija (najčešće primjećena kod dijabetičara)
Nepoznate	<i>hiponatriemija</i>
Psijijatrijski poremećaji	
Često	neprijateljstvo, konfuzija i emocionalna nestabilnost, depresija, tjeskoba, nervoza, abnormalno razmišljanje
Manje često	agitacija
Nepoznato	<i>suicidalne ideje, halucinacije, ovisnost o lijeku</i>
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	somnolencija, omaglica, ataksija
Često	konvulzije, hiperkinezije, dizatrija, amnezija, tremor, nesanica, glavobolja, osjet sličan paresteziji, hipoestezije, loša koordinacija, nistagmus, pojačani, smanjeni refleksi ili nedostatak refleksa
Manje često	hipokinezija, narušena mentalna funkcija
Rijetko	gubitak svijesti

Nepoznato	<i>ostali poremećaji kretanja (npr. koreoatetoza, diskinezija, distonija)</i>
Poremećaji oka	
Često	poremećaji vida poput ambliopije, diplopije
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vrtoglavica
Nepoznato	<i>Tinitus</i>
Srčani poremećaji	
Manje često	Palpitacije
Vaskularni poremećaji	
Često	hipertenzija, vazodilatacija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	dispneja, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis
Rijetko	respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sistema	
Često	povraćanje, mučnina, abnormalnosti zubi, upala desni, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, suhoća usta ili grla, nadutost
Manje često	disfagija
Nepoznato	<i>Pankreatitis</i>
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	<i>hepatitis, žutica</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	edem lica, purpura najčešće opisana kao masnice koje nastaju kao rezultat fizičke traume, osip, svrbež, akne
Nepoznato	<i>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multiformni eritem, alopecija, DRESS sindrom (pogledati odjeljak 4.4)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	artralgija, mialgija, bol u leđima, trzanje
Nepoznato	<i>Rabdomijeloza, mioklonus</i>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Nepoznato	<i>akutno zatajenje bubrežne funkcije, inkontinencija</i>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	Impotencija
Nepoznato	<i>hipertrofija dojki, ginekomastija, seksualna disfunkcija (uključujući promjene libida, poremećaj ejakulacije i nemogućnost postizanja orgazma)</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Veoma često	umor, vrućica
Često	periferni edem, abnormalan hod, astenija, bol, slabost, sindrom gripe

Manje često	generalizirani edem
Nepoznato	<i>Sindrom ustezanja*, bol u prsima. Nagle neobjašnjive smrti uočene su u slučajevima gdje nije utvrđena uzročno-posljedična veza s liječenjem gabapentinom.</i>
Pretrage	
Često	smanjen broj bijelih krvnih zrnaca, povećanje tjelesne težine
Manje česte	promjene u testovima jetrene funkcije AST, ALT i bilirubina
Nepoznato	<i>Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi</i>
Povreda, trovanje i proceduralne komplikacije	
Često	slučajne povrede, prijelomi, ogrebotine
Manje često	padovi

* Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom uočeni su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljeni simptomi uključuju tjeskobu, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, abnormalni osjećaj, vrtoglavicu i malaksalost (vidjeti dio 4.4). Pojava simptoma ustezanja nakon prekida uzimanja gabapentina može ukazivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Pacijenta o tome treba obavijestiti na početku liječenja. Ako treba prekinuti primjenu gabapentina, preporučuje se da se to učini postepeno tokom najmanje 1 sedmice neovisno o indikaciji (vidjeti dio 4.2).

Kod liječenja gabapentinom primjećeni su slučajevi akutnog pankreatitisa. Uzročna-posljedična veza s gabapentinom nije dokazana (vidjeti dio 4.4.).

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi zbog terminalne faze zatajivanja bubrega, prijavljena je miopatija s povećanim nivoom kreatin kinaze.

Upale respiratornog trakta, 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 neželjena djelovanja

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizika i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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, omamljenosti, gubitak svijesti, usporenost i blagi proljev. Svi pacijenti su se oporavili uz suportivnu njegu. Smanjena

apsorpcija gabapentina pri većim dozama može ograničiti apsorpciju lijeka prilikom predoziranja i tako smanjiti toksičnost predoziranja.

Predožiranje gabapentinom, posebno u kombinaciji s drugim lijekovima s učinkom na centralni nervni sistem, može rezultirati komom.

Iako se gabapentin može ukloniti hemodijalizom, iskustvo je pokazalo da to najčešće nije potrebno. Međutim, hemodijaliza može biti indicirana kod pacijenata s težim stepenom zatajivanja bubrega.

Oralna smrtonosna doza gabapentina nije utvrđena kod 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 FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutske grupe: Ostali analgetici i antipiretici; ATC oznaka: N02BF01

Mehanizam djelovanja

Gabapentin brzo prolazi u moždane ćelije i sprječava konvulzije u brojnim modelima epilepsije na životinjama. Gabapentin nema afinitet da se vezuje za GABA_A i GABA_B receptore i ne utječe na metabolizam GABA. Ne vezuje se ni za receptore drugih neurotransmitera u mozgu i ne pokazuje interakcije sa natrijumskim kanalima. Gabapentin se sa visokim afinitetom vezuje za $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) subjedinicu voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala, a pretpostavlja se da je vezivanje za $\alpha 2\delta$ subjedinicu uključeno u antiepileptički efekat kod životinja. Ispitivanja širokog spektra ne ukazuju da postoji bilo koje drugo mjesto vezivanja izuzev $\alpha 2\delta$.

Dokazi iz nekoliko prekliničkih modela ukazuju da je farmakološko dejstvo gabapentina najverovatnije posredovano vezivanjem za $\alpha 2\delta$, što dovodi do smanjenog lučenja ekscitatornih neurotransmitera u regionima centralnog nervnog sistema. Ovo dejstvo može biti osnova antiepileptičke aktivnosti gabapentina. Relevantnost ovih aktivnosti gabapentina na antikonvulzivni efekat kod ljudi tek treba da se utvrdi.

Gabapentin takođe pokazuje efikasnost u nekoliko prekliničkih modela bola na životinjama. Smatra se da specifično vezivanje gabapentina za $\alpha 2\delta$ subjedinicu dovodi do nekoliko različitih aktivnosti koje mogu biti odgovorne za analgetičko dejstvo u modelima na životinjama. Analgetičko dejstvo gabapentina može da se ispolji na nivou kičmene moždine, kao i u višim moždanim centrima, putem interakcije sa silaznim inhibitornim putevima bola. Relevantnost ovih prekliničkih osobina na klinički efekat kod ljudi nije poznata.

Klinička efikasnost i sigurnost

Kliničko ispitivanje dodatnog liječenja parcijalnih napadaja u pedijatrijskih pacijenata, 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 posthoc 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 tabeli ispod:

Reakcija (≥ 50 % poboljšanje) na liječenje i dob MITT* populacije			
Starosna grupa	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 populacija (MITT)** se definira kao svi pacijenti koji su randomizirani na ispitivani lijek, a koji su vodili dnevnike o napadajima dostupnim za procjenu tokom 28 dana osnovne i dvostruko slijepe faze.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, vršne koncentracije gabapentina u plazmi primjećuju se u roku od 2 do 3 sata. Bioraspoloživost gabapentina (dio apsorbirane doze) se smanjuje s povećanjem doze. Apsolutna bioraspoloživost za 300 mg kapsule jest otprilike 60 %. Hrana, uključujući i prehranu s visokim unosom masnoća, nema klinički značajnog učinka 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 učinkovitosti. Farmakokinetički parametri su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3						
SAŽETAK SREDNJIH VRIJEDNOSTI (%CV) FARMAKOKINETIČKIH PARAMETARA GABAPENTINA U STANJU RAVNOTEŽE NAKON TERAPIJE GABAPENTINOM SVAKIH 8 SATI						
Farmakokinetički parametri	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} (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T _{1/2} (hr)	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} = Maximalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže t _{max} = Vrijeme za C _{max} T _{1/2} = Polu- život eliminacije AUC(0-8) = Površina ispod krivulje , "koncentracija u plazmi - vrijeme " od 0 do 8 sati nakon doziranja Ae% = Procenat doze koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje 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. Kod pacijenata 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.

Metabolizam

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

Eliminacija

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

Kod starijih pacijenata te kod pacijenata 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 prilagođavanje doze kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom ili koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2.).

Farmakokinetika gabapentina kod djece određena je kod 50 zdravih ispitanika u dobi između 1 mjeseca života i 12 godina. Općenito, koncentracije gabapentina u plazmi u djece > 5 godina starosti su slične kao i kod odraslih kada se primjenjuje doziranje na osnovi mg/kg.

U farmakokinetičkoj studiji provedenoj nad 24 zdrava pedijatrijska ispitanika starosti od 1 do 48 mjeseci, uočeno je približno 30 % manje izlaganje (AUC), manji C_{max} i viši klirens prema težini tijela u poređenju s dostupnim prijavljenim podacima kod 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 CL_r 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 tokom dvije godine. Statistički značajno povećanje pojave tumora acinarnih stanica gušterače primjećeno je samo kod 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 preživljavanje, nisu metastazirali ili invadirali u okolno tkivo te su bili slični onima koji su primijećeni u istovremenim kontrolama. Nije jasna povezanost ovih tumora acinarnih stanica gušterače kod muških štakora s kancerogenim rizikom kod ljudi.

Mutagenеза

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

Uticaј 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 humana doza na osnovi mg/m² 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 ljudske doze od 3600 mg, (četiri, pet ili osam puta, ljudska doza na mg/m² osnovi).

Gabapentin je izazvao zakašnjelo okoštavanje na lubanji, kralježnici, prednjim i stražnjim udovima kod glodavaca, što ukazuje na zastoj u rastu fetusa. Ovi su se učinci pojavili kada su se gravidnim miševima davale oralne doze od 1000 ili 3000 mg/kg/dan tokom organogeneze te kod štakora kojima je dana doza od 500, 1000 ili 2000 mg/kg prije ili za vrijeme parenja i tokom gestacije. Te doze su otprilike 1 do 5 puta veće od humane doze od 3600 mg na mg/m² osnovi.

Nisu uočene nikakve nuspojave u gravidnih miševa kojima je primijenjena doza od 500 mg/kg/dan (otprilike 1/2 dnevne ljudske doze na mg/m² osnovi).

Povećana pojava hidrouretera i/ili hidronefroze je primijećena u štakora kojima je primijenjeno 2000 mg/kg/dan tokom studije fertilnosti 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 zastojem u razvoju. Te doze su također otprilike 1 do 5 puta veće od ljudske doze od 3600 mg na mg/m² osnovi.

U ispitivanjima teratogeneze u kunića, došlo je do pojave post-implantacijskog gubitka fetusa kod trudnih ženki kunića koje su primale 60, 300 i 1500 mg/kg/dan za vrijeme organogeneze. Te doze su otprilike 0,3 do 8 puta veće od dnevne ljudske doze od 3600 mg na mg/m² osnovi. Margine sigurnosti nedovoljne su za isključivanje rizika od tih efekata kod ljudi.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Svaka tvrda kapsula sadrži sljedeće pomoćne supstance: laktoza hidrat, kukuruzni škrob i talk.

Ljuska kapsule: želatin, pročišćena voda i natrijum laurilsulfat.

Neurontin 100 mg tvrde kapsule sadrže bojilo E171 (titanijum dioksid).

Neurontin 300 mg tvrde kapsule sadrže bojilo E171 (titanijum dioksid) i E172 (žuti željezni oksid)

Neurontin 400 mg tvrde kapsule sadrže bojilo E171 (titanijum dioksid) i E172 (crveni i žuti željezni oksid).

Tinta za štampanje koja se koristi na svim tvrdim kapsulama sadrži šelak, E171 (titanijum dioksid) i E132 (indigocarmin, aluminijska sol).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije relevantno.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (kontejnera)

Kapsule, tvrde: Pakovano u PVC/PVDC/Al blisteru
Isporučuje se u pakovanjima od 20 i 50 kapsula.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

BGP Products Operations GmbH,
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Δ NEURONTIN, kapsula, tvrda, 20 x 100 mg: 04-07.3-2-3721/23 od 20.5.2024. godine

Δ NEURONTIN, kapsula, tvrda, 50 x 300 mg: 04-07.3-2-3722/23 od 20.5.2024. godine

Δ NEURONTIN, kapsula, tvrda, 50 x 400 mg: 04-07.3-2-3723/23 od 20.5.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.07.2025.