

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NEURONTIN 100 mg

NEURONTIN 300 mg

NEURONTIN 400 mg

Tvrdé tobolky

NEURONTIN 600 mg

NEURONTIN 800 mg

Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 100 mg tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 100 mg.

Jedna 300 mg tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 300 mg.

Jedna 400 mg tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 400 mg.

Jedna 600 mg potahovaná tableta obsahuje gabapentinum 600 mg.

Jedna 800 mg potahovaná tableta obsahuje gabapentinum 800 mg.

Pomocné látky:

Jedna 100 mg tvrdá tobolka obsahuje 13 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna 300 mg tvrdá tobolka obsahuje 41 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna 400 mg tvrdá tobolka obsahuje 54 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Neurontin 100 mg: dvoudílná opakní bílá tvrdá tobolka, s potiskem „NEURONTIN 100 mg“ a „PD“, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek.

Neurontin 300 mg: dvoudílná opakní žlutá tvrdá tobolka, s potiskem „NEURONTIN 300 mg“ a „PD“, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek

Neurontin 400 mg: dvoudílná opakní oranžová tvrdá tobolka, s potiskem „NEURONTIN 400 mg“ a „PD“, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek

Potahovaná tableta

Neurontin 600 mg: bílá potahovaná tableta eliptického tvaru s půlicí rýhou na obou stranách a s vyražením „NT“ a „16“ na jedné straně.

Neurontin 800 mg: bílá potahovaná tableta eliptického tvaru s půlicí rýhou na obou stranách a s vyražením „NT“ a „26“ na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Gabapentin je indikován jako přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí od 6 let věku (viz bod 5.1).

Gabapentin je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 12 let věku.

Léčba periferní neuropatické bolesti:

Gabapentin je indikován k léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Perorální podání.

Gabapentin se podává s jídlem nebo bez jídla, polyká se vcelku a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody).

V Tabulce 1 je popsáno titrační schéma pro zahájení léčby u všech indikací, doporučuje se pro dospělé a děti od 12 let věku. Doporučené dávkování pro děti mladší 12 let je popsáno samostatně níže.

Tabulka 1		
DÁVKOVACÍ SCHÉMA – ÚVODNÍ TITRACE		
1.den	2.den	3.den
300 mg 1x denně	300 mg 2x denně	300 mg 3x denně

Vysazení gabapentinu

Pokud je nutné léčbu gabapentinem ukončit, pak podle současné klinické praxe je nutné toto provádět postupně, po dobu alespoň jednoho týdne, a to u každé indikace.

Epilepsie

Epilepsie obvykle vyžaduje dlouhodobou léčbu. Dávkování je stanoveno ošetřujícím lékařem podle individuální snášenlivosti a účinnosti.

Dospělí a dospívající:

V klinických studiích bylo účinné dávkovací rozmezí 900-3600 mg/den. Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v Tabulce 1 nebo podáním dávky 300 mg 3x denně 1. den. Poté je možné dávku dále zvyšovat po dávkách 300 mg/den každé 2-3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den tři týdny. V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány dávky až do 4800 mg/den. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek. Aby se zabránilo nástupu křečí, neměl by maximální interval mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami překročit 12 hodin.

Děti ve věku od 6 let a starší:

Zahajovací dávka by měla být v rozmezí 10-15 mg/kg/den a účinné dávky je dosaženo postupnou titrací přibližně během 3 dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí starších 6 let je 25-35 mg/kg/den. V dlouhodobé klinické studii byly dávky až do 50 mg/kg/den dobře snášeny. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek, maximální interval mezi po sobě jdoucími dávkami nesmí překročit

12 hodin.

Pro optimalizaci léčby gabapentinem není nutná kontrola plazmatických hladin gabapentinu. Gabapentin může být dále používán v kombinaci s jinými antiepileptickými přípravky, bez obav o změny plazmatických koncentrací gabapentinu nebo sérové koncentrace jiných antiepileptik.

Periferní neuropatická bolest

Dospělí

Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v Tabulce 1. Případně může být zahajovací dávka 900 mg/den podána ve 3 stejně velkých dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po dávkách 300 mg/den každé 2-3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den tři týdny.

Účinnost a bezpečnost při léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, nebyla v léčebném období delším než 5 měsíců v klinických studiích zjišťována. Vyžaduje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, je na ošetřujícím lékaři, aby vyhodnotil klinický stav pacienta a rozhodl o nutnosti další léčby.

Doporučení pro všechny indikace

Zvyšování dávky u pacientů s celkově špatným zdravotním stavem, t.j. s nízkou tělesnou hmotností, po transplantacích apod., má probíhat pomaleji, buď za použití nižších dávek nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávek.

Užití u starších pacientů (ve věku nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat úpravu dávky vzhledem ke snižující se funkci ledvin s věkem (viz Tabulka 2). U starších pacientů mohou být častější somnolence, periferní otoky a astenie.

Užití u pacientů s poškozením ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů by měla být dávka upravena, jak je popsáno v Tabulce 2. Pro pacienty s ledvinnou nedostatečností je možné použít tobolky s obsahem gabapentinu 100 mg.

Tabulka 2	
DÁVKOVÁNÍ GABAPENTINU U DOSPĚLÝCH PODLE FUNKCE LEDVIN	
Clearance kreatininu (ml/min)	Celková denní dávka ^a (mg/den)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^aCelkovou denní dávku je nutno rozdělit do 3 dávek. Snižené dávkování je pro pacienty s poškozením ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

^bPodává se 300 mg obden.

^cU pacientů s clearance kreatininu <15 ml/min se denní dávka snižuje v poměru ke clearance kreatininu (např. pacient s clearance kreatininu 7,5 ml/min by měl užívat polovinu denní dávky pacienta s clearance kreatininu 15 ml/min).

Užití u pacientů na hemodialýze

U anurických hemodialyzovaných pacientů, kteří dosud nedostávali gabapentin, se doporučuje úvodní dávka 300 až 400 mg, a dále 200 až 300 mg gabapentinu po každých 4 hodinách hemodialýzy. Ve

dnech, kdy neprobíhá hemodialýza, by neměla léčba gabapentinem probíhat.

Pro pacienty s poškozením ledvin, kteří podstupují hemodialýzu, se udržovací dávka gabapentinu stanovuje podle doporučení uvedených v Tabulce 2. K udržovací dávce se navíc doporučuje přidat po každých 4 hodinách dialýzy dávku 200-300 mg gabapentinu.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Onemocní-li pacient léčený gabapentinem akutní pankreatitidou, je třeba zvážit ukončení léčby (viz bod 4.8).

Přestože nebyl u gabapentinu pozorován rebound fenomén, náhlé vysazení antikonvulziv u epileptických pacientů může přivodit status epilepticus (viz bod 4.2).

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků se po použití gabapentinu může u některých pacientů objevit zvýšení frekvence záchvatů nebo nový typ záchvatů.

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků bývá pokus o vysazení přídatné antiepileptické léčby u refrakterních pacientů, kteří dosud užívali více než jeden antiepileptický přípravek, a zavedení monoterapie gabapentinem, málo úspěšný.

Gabapentin není účinný při léčbě primárně generalizovaných záchvatů jako jsou absence a může u některých pacientů tyto záchvaty zhoršit. Proto je třeba u pacientů se smíšenými záchvaty včetně absencí gabapentin používat s opatrností.

U pacientů ve věku 65 let a více nebyly prováděny systematické studie s gabapentinem. V jedné dvojité zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů ve věku 65 let a více objevily častěji než u mladších pacientů: neuropatická bolest, somnolence, periferní otoky a asténie. Klinické výzkumy u této věkové skupiny ovšem nenaznačují, že by byl profil nežádoucích účinků jiný než u mladších pacientů.

Účinky dlouhodobé léčby (přesahující 36 týdnů) gabapentinem na učení, inteligenci a vývoj dětí a dospívajících nebyly studovány. Přínosy dlouhodobé léčby je nutné zvážit vzhledem k případnému riziku léčby.

Laboratorní testy

Falešně pozitivní výsledky mohou být získány při semikvantitativním stanovení celkové bílkoviny v moči testovacími proužky. Z těchto důvodů se doporučuje ověřit takovýto pozitivní výsledek proužkového testu metodami založenými na různých analytických principech jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vázící metoda a nebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

Tvrdé tobolky přípravku Neurontin obsahují laktózu. Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, Lappovy laktázové nedostatečnosti nebo malabsorbce glukózy či galaktózy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studii se zdravými dobrovolníky (N=12) byly 2 hodiny před podáním 600 mg gabapentinu podávány tobolky morfinu s řízeným uvolňováním (60 mg). Průměrná AUC gabapentinu se zvýšila o 44% v porovnání s gabapentinem podávaným bez morfinu. Proto je nutné u pacientů sledovat

příznaky deprese CNS, jako je somnolence a přiměřeně snížit dávku gabapentinu nebo morfinu.

Nebyly pozorovány interakce mezi gabapentinem a fenobarbitalem, fenytoinem, kyselinou valproovou a karbamazepinem.

Farmakokinetika gabapentinu v ustáleném stavu je obdobná u zdravých jedinců a u pacientů s epilepsií užívajících antiepileptické přípravky.

Současné podání gabapentinu a perorálních kontraceptiv obsahujících norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku v ustáleném stavu ani jedné z látek.

Současné podání gabapentinu a antacid obsahujících hliník a hořčík snižuje biologickou dostupnost gabapentinu až o 24%. Gabapentin by měl být podán nejdříve 2 hodiny po podání antacida.

Probenecid nemění vylučování gabapentinu ledvinami.

Při současném podávání cimetidinu je mírně sníženo vylučování gabapentinu ledvinami, což pravděpodobně nemá klinický význam.

4.6 Těhotenství a kojení

Riziko epilepsie a antiepileptik obecně:

Riziko vrozených vad je 2-3x vyšší u dětí narozených matkám užívajícím antiepileptický přípravek. Nejčastěji hlášenými vadami jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Současná léčba více antiepileptickými přípravky může být spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, proto je nutné monoterapii využívat tam, kde je to možné. Ženy, které chtějí otěhotnět nebo jsou ve fertilním věku, by měly být poučeny odborníkem a před otěhotněním by měla být přehodnocena potřeba jejich antiepileptické léčby. Není vhodné náhle vysadit antiepileptickou léčbu, protože to může vést k náhlému výskytu záchvatů, což může mít závažné důsledky pro matku i dítě. Opožděný vývoj u dětí matek s epilepsií byl pozorován pouze vzácně. Není možné rozlišit, zda je tento opožděný vývoj způsoben genetickými nebo sociálními faktory, onemocněním matky epilepsií nebo antiepileptickou léčbou.

Riziko užívání gabapentinu:

Dostatečné údaje o použití gabapentinu a těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Gabapentin by měl být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud případný přínos pro pacientku převyšuje možné riziko pro plod.

Není možné jednoznačně určit, zda je gabapentin užíváný v těhotenství spojen se zvýšeným rizikem kongenitálních malformací, vzhledem k onemocnění samotnému a přítomnosti současně užívaných antiepileptik během každého hlášeného těhotenství.

Gabapentin se vylučuje do mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojenců, je nutné podávat gabapentin kojícím matkám s opatrností. Gabapentin lze podávat kojícím matkám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převyšuje rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gabapentin může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit auto nebo obsluhovat stroje. Gabapentin působí na CNS a může vyvolat ospalost, závratě nebo jiné podobné příznaky. I kdyby byly tyto příznaky mírného nebo středního stupně, tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné pro pacienty, kteří řídí nebo obsluhují stroje. Toto se týká především začátku léčby a období, kdy jsou dávky zvyšovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s epilepsií (přidatná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle třídy a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$). Byl-li nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s odlišnými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou níže uvedeny s neznámou četností kurzívou (četnost nebylo možné z dostupných dat určit).

V rámci kategorie jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

MedDRA – třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření	
Velmi časté	Virové infekce
Časté	Pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močového traktu, infekce, otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Četnost neznámá	<i>Trombocytopenie</i>
Poruchy imunitního systému	
Četnost neznámá	<i>Alergické reakce (např. kopřivka)</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté	Hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Četnost neznámá	<i>Halucinace</i>
Poruchy nervového systému:	
Velmi časté	Somnolence, závratě, ataxie
Časté	Křeče, hyperkinézie, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, bolest hlavy, pocity jako je parestézie, hypestézie, poruchy koordinace, nystagmus, zvýšené, snížené nebo chybějící reflexy
Méně časté	Hypokinézie
Četnost neznámá	<i>Jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)</i>
Poruchy oka	
Časté	Poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Četnost neznámá	<i>Tinnitus</i>
Srdeční poruchy	
Četnost neznámá	<i>Palpitace</i>

Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze, vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	
Časté	Dušnost, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení, nauzea, anomálie zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence
Četnost neznámá	<i>Pankreatitida</i>
Poruchy jater a žlučových cest	
Četnost neznámá	<i>Hepatitida, žloutenka</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Otok obličeje, purpura, nejčastěji popsána jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Četnost neznámá	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém, erythema multiforme, alopecie</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Četnost neznámá	<i>Myoklonus</i>
Poruchy ledvin a močových cest	
Četnost neznámá	<i>Akutní selhání ledvin, močová inkontinence</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Četnost neznámá	<i>Hypertrofie prsů, gynekomastie</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, horečka
Časté	Periferní otoky, abnormální chůze, asténie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	Generalizované otoky
Četnost neznámá	<i>Abstinenční příznaky (nejčastěji úzkost, nespavost, nauzea, bolest a pocení), bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem</i>
Vícenásobná vyšetření	
Časté	Snížení počtu bílých krvinek, přírůstek tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu
Četnost neznámá	<i>Kolísání hladin krevního cukru u pacientů s diabetem</i>
Poranění a otravy	
Časté	Náhodné zranění, zlomenina, odřenyiny

Během léčby gabapentinem byly hlášeny případy akutní pankreatitidy. Spojitost s gabapentinem není jasná (viz bod 4.4).

U pacientů podstupujících hemodialýzu v terminálním stadiu ledvinného selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatininkinázy.

Pouze ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. U dětí bylo také častěji hlášeno agresivní chování a hyperkinézie.

4.9 Předávkování

Při dávce gabapentinu do 49 g nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Mezi symptomy předávkování patří závratě, dvojité vidění, poruchy artikulace, ospalost, letargie a mírný průjem. Všichni pacienti se po podpůrné léčbě zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vysokých dávkách může omezit absorpci látky při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zvláště v kombinaci s jinými léky působícími na útlum CNS, může vyústit v kóma.

I když lze gabapentin odstranit hemodialýzou, není podle zkušeností obvykle zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou renální funkce však může být hemodialýza indikována.

Po podání dávek až 8000 mg/kg myším a potkanům nebyla stanovena perorální letální dávka gabapentinu. Příznaky akutní toxicity u zvířat zahrnovaly ataxii, obtížné dýchání, ptózu, sníženou aktivitu nebo podrážděnost.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX12

Přesný mechanismus účinku gabapentinu není známý. Gabapentin je strukturálním analogem neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná), ale jeho mechanismus účinku se liší od účinku jiných léčivých látek, které působí na GABA synapse, včetně valproátů, barbiturátů, benzodiazepinů, inhibitorů GABA transaminázy, inhibitorů vychytávání GABA, agonistů GABA a proléků GABA. In vitro studie s radioaktivně značeným gabapentinem charakterizovala nová vazební místa peptidů v mozkové tkáni potkanů (zahrnující neocortex a hippocampus), která mohou souviset s antikonvulzivním a analgetickým účinkem gabapentinu a jeho strukturálních derivátů. Jako vazební místa gabapentinu byly identifikovány alfa2-delta subjednotky napěťově řízených kalciových kanálů. Gabapentin se při obvyklých klinických koncentracích neváže na jiné běžné látky či receptory neurotransmiterů v mozku včetně GABA_A, GABA_B, benzodiazepinů, glutamátu, glycinu nebo receptory N-methyl-d-aspartátu.

Gabapentin nepůsobí na sodíkové kanály in vitro a tím se liší od fenytoinu a karbamazepinu. Gabapentin částečně snižuje odpověď na agonistu glutamátu N-methyl-D-aspartát (NMDA) u některých testů in vitro, ovšem pouze u koncentrací překračujících 100 μM, kterých se in vivo nedosahuje. Gabapentin mírně snižuje uvolňování monoaminových neurotransmitterů in vitro. Podáním gabapentinu potkanům se zvyšuje výskyt GABA v některých částech mozku, podobně jako po podání valproátu sodného, třebaže v jiných oblastech mozku. Význam těchto různých působení gabapentinu pro antikonvulzní účinek je ještě třeba určit. U zvířat gabapentin snadno prostupuje do mozku a zabraňuje záchvatům z maximální dávky elektrošoku, z chemických konvulziv včetně inhibitorů GABA syntézy, a v genetických modelech záchvatů.

Klinická studie přídatné léčby parciálních záchvatů u pediatrických pacientů ve věku 3-12 ukázala numerický, ovšem nikoliv statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání s

placebem ve skupině pacientů s 50% účinkem. Doplňující post-hoc analýza odpovědí na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální ani jako binární veličina (věkové skupiny 3-5 a 6-12 let).

Data z této post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce

Odpověď ($\geq 50\%$ zlepšení) na léčbu a věk MITT* populace			
Věková kategorie	Placebo	Gabapentin	Hodnota P
< 6 let	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 až 12 let	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Upravená „intent to treat“ populace (MITT) je definována jako všichni pacienti randomizováni do studie, kteří zároveň měli vyhodnotitelné deníky se záznamy záchvatů během 28 dnů v období před léčbou ve studii i během dvojité zaslepené fáze léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gabapentinu je maximálních koncentrací gabapentinu v plazmě dosaženo přibližně za 2-3 hodiny. Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) má tendenci klesat s rostoucí dávkou. Absolutní biologická dostupnost 300 mg tobolky je přibližně 60%. Jídlo, včetně tučné stravy, nemá klinický význam na farmakokinetiku gabapentinu.

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáním. Přestože obecně byly v klinických studiích plazmatické koncentrace gabapentinu v rozmezí 2-20 $\mu\text{g/ml}$, tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost a účinnost. Farmakokinetické parametry gabapentinu jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3

Přehled průměrných (%CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu při perorálním podávání každých 8 hodin

Farmakokinetický parametr	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Průměr	%CV	Průměr	%CV	Průměr	%CV
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (hod.)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (hod.)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) ($\mu\text{g} \times \text{hod/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)
C_{\max} = maximální ustálená plazmatická koncentrace t_{\max} = doba nutná k dosažení C_{\max} $t_{1/2}$ = eliminační poločas AUC (0-8) = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v období 0-8 hod po užití dávky Ae (%) = procento dávky vyloučené do moči v období 0-8 hod po užití dávky ND = Údaj není dostupný						

Distribuce

Gabapentin se neváže na plazmatické bílkoviny a jeho distribuční objem je 57,7 litrů. U pacientů s epilepsií dosahují koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku přibližně 20% ustálených

plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

Metabolismus

Gabapentin není v lidském těle metabolizován. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů zodpovědných za metabolismus jiných léků (oxidázy se smíšenou funkcí).

Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně ledvinami v nezměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5-7 hodin.

U starších pacientů a u pacientů se snížením renálních funkcí je snížena plazmatická clearance gabapentinu. Konstanta vylučování gabapentinu, plazmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu.

Gabapentin lze z plazmy odstranit hemodialýzou. U pacientů se snížením renálních funkcí a u hemodialyzovaných pacientů je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Farmakokinetika gabapentinu u dětí byla sledována u 50 zdravých jedinců ve věku od 1 měsíce do 12 let. Obecně byly dosažené plazmatické koncentrace gabapentinu u dětí nad 5 let při dávkách vypočítaných podle mg/kg podobné jako plazmatické koncentrace gabapentinu u dospělých..

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) se snižuje se zvyšující se dávkou, což přenáší nelinearitu na farmakokinetické parametry, zahrnující parametry biologické dostupnosti (F), např. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminační farmakokinetiku (farmakokinetika parametrů, které nezahrnují F jako je CL_r a $t_{1/2}$) lze nejlépe popsat lineární farmakokinetikou. Plazmatické koncentrace gabapentinu v ustáleném stavu jsou předvídatelné z údajů při použití jednorázové dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Gabapentin byl po dobu dvou let podáván v potravě myším v dávkách 200, 600 a 2000 mg/kg/den a potkanům v dávkách 250, 1000 a 2000 mg/kg/den. Statisticky významné zvýšení incidence nádorů pankreatu (nádorů acinárních buněk) bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace byly u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den 10x vyšší, než plazmatické koncentrace u lidí, kteří dostávali dávku 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignity nízkého stupně, neovlivnily přežívání, nemetastázovaly, ani se nešířily do okolních tkání a podobaly se nádorům, pozorovaným u současně hodnocených kontrolních zvířat. Význam těchto nádorů pankreatu u samců potkanů z hlediska kancerogenního rizika pro člověka není jistý.

Mutageneze

Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. In vitro nevykazoval gabapentin mutagenitu (testováno na bakteriálních a savčích buňkách). Gabapentin neindukoval v savčích buňkách in vitro ani in vivo strukturální chromozomální aberace a neindukoval tvorbu mikrojader v kostní dřeni křečků.

Poruchy fertility

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané podle mg/m^2).

Teratogeneze

Gabapentin nezvyšoval incidenci malformací (v porovnání s kontrolními zvířaty) u potomků myší, potkanů nebo králíků při dávkách 50, 30 resp. 25x vyšších než je denní dávka pro člověka 3600 mg (4, 5 nebo 8x denní dávka vypočítaná podle mg/m^2).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře a předních i zadních končetin, což svědčí o opoždění fetálního vývoje. Tyto účinky se projevily po podání perorálních dávek 1000-3000 mg/kg/den březím myším v období tvorby orgánů a podání 500, 1000 nebo 2000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti. Tyto dávky jsou 1-5x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

Při podání dávky 500 mg/kg/den myším nebyly pozorovány žádné účinky (dávka přibližně poloviční než denní dávka pro člověka vypočítaná podle mg/m^2).

U potkanů, kterým byla podána dávka 2000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1500 mg/kg/den v teratologické studii, a dávka 500, 1000 a 2000 mg/kg/den v perinatální a postnatální studii, bylo pozorováno zvýšení incidence hydroureteru a/nebo hydronefrózy. Význam těchto zjištění není znám, ale byla spojena se zpožděným vývojem. Tyto dávky byly opět přibližně 1-5x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

V teratologické studii u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu při dávkách 60, 300 a 1500 mg/kg/den podaných v období tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 1/4-8x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje následující pomocné látky: monohydrát laktosy, kukuřičný škrob a mastek.

Obal tobolky: Želatina, čištěná voda a natrium-lauryl-sulfát.

Tobolky 100 mg obsahují barvivo E171 (oxid titaničitý), tobolky 300 mg obsahují barvivo E171 (oxid titaničitý) a E172 (žlutý oxid železitý) a tobolky 400 mg obsahují barvivo E171 (oxid titaničitý) a E172 (žlutý a červený oxid železitý).

Potiskový inkoust použitý na všechny tvrdé tobolky obsahuje šelak, E171 (oxid titaničitý) a E132 (indigokarmín).

Potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje následující pomocné látky: Poloxamer 407 (ethylenoxid a propylenoxid), kopovidon, kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

Potah tablet: Opadry YS-1-18111 bílá (hyprolosa, mastek)

Leštidlo: kandelilový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tvrdé tobolky: 3 roky

Potahované tablety: 2 roky

6.4 Zvláštní podmínky uchovávání

Tvrdé tobolky: Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Potahované tablety: Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tvrdé tobolky:

Al/PVC/PVDC blistr

Velikost balení:

20, 30, 50, 84, 90, 100, 200, 500 a 1000 tobolek

Potahované tablety:

PVC/PE/PVDC/Al blistr

Velikost balení:

20, 30, 45, 50, 84, 90, 100, 200 a 500 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Neurontin 100 mg tvrdé tobolky: 21/461/97-C

Neurontin 300 mg tvrdé tobolky: 21/462/97-C

Neurontin 400 mg tvrdé tobolky: 21/463/97-C

Neurontin 600 mg potahované tablety: 21/352/03-C

Neurontin 800 mg potahované tablety: 21/353/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Tvrdé tobolky

Datum první registrace: 28.5.1997

Datum posledního prodloužení: 29.10.2008

Potahované tablety

Datum první registrace: 19.11.2003

Datum posledního prodloužení: 29.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.10.2008