

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEURONTIN 600, 600 mg, tabletki powlekane
NEURONTIN 800, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg gabapentyny.
Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg gabapentyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Neurontin 600 mg tabletki powlekane to białe, podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach i oznakowaniem „NT” oraz „16” po jednej stronie.

Neurontin 800 mg tabletki powlekane to białe, podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach i oznakowaniem „NT” oraz „26” po jednej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Neurontin wskazany jest jako produkt leczniczy wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Neurontin wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Neurontin wskazany jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia opisano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się stosować u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części tego punktu.

| Tabela 1 | | |
|---|-------------------------|--------------------------|
| SCHEMAT DAWKOWANIA NA POCZĄTKU LECZENIA | | |
| Dzień 1 | Dzień 2 | Dzień 3 |
| 300 mg raz na dobę | 300 mg dwa razy na dobę | 300 mg trzy razy na dobę |

Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, odstawienie gabapentyny powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na produkt leczniczy dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę wynosi łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę wynosi łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągnana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na produkt leczniczy i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po

przebytych półpałcu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent wymagał będzie podawania produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność stosowania dalszego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej – stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe, astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się zmodyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek mogą zostać zastosowane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

| Tabela 2 | |
|--|---|
| DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA NIEWYDOLNOŚCI NEREK | |
| Klirens kreatyniny (mL/min) | Całkowita dawka dobową ^a (mg/dobę) |
| ≥ 80 | 900 – 3600 |
| 50 – 79 | 600 – 1800 |
| 30 – 49 | 300 – 900 |
| 15 – 29 | 150 ^b – 600 |
| < 15 ^c | 150 ^b – 300 |

^a) Całkowita dawka dobową powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Redukcję dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 mL/min).

^b) Dawkę dobową 150 mg należy podawać jako 300 mg, co drugi dzień.

^c) W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 7,5 mL/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 mL/min).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializie

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy. W dniach pomiędzy hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy ustalić na podstawie zaleceń dotyczących dawkowania zawartych w Tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz polekowa wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane w przypadku leczenia gabapentyną. W momencie przepisywania leku pacjentom należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące występowanie tych reakcji, należy natychmiast odstawić gabapentynę i rozważyć alternatywne leczenie (stosownie do potrzeb).

Jeśli u pacjenta wystąpiły ciężkie działania niepożądane, takie jak SJS, TEN lub DRESS, związane ze stosowaniem gabapentyny, nie wolno w żadnym momencie ponownie rozpoczynać leczenia gabapentyną u tego pacjenta.

Reakcje anafilaktyczne

Gabapentyna może powodować reakcje anafilaktyczne. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w zgłaszanych przypadkach obejmowały: trudności w oddychaniu, obrzęk warg, gardła i języka oraz niedociśnienie tętnicze (w nagłych przypadkach z koniecznością leczenia). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji odstawili gabapentynę i natychmiast skorzystali z pomocy medycznej.

Myśli i zachowania samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zaobserwowano u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwpadaczkowym z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań z placebo, oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem gabapentyny.

Pacjentów należy monitorować pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych.

Ostre zapalenie trzustki

Jeśli w trakcie stosowania gabapentyny u pacjenta rozwinie się ostre zapalenie trzustki, powinno się rozważyć odstawienie gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Napady drgawkowe

Pomimo braku dowodów na występowanie napadów drgawkowych z odbicia po zastosowaniu gabapentyny, nagłe odstawienie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych u pacjentów z padaczką może wywołać stan padaczkowy (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, próby odstawienia dodatkowych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych u pacjentów opornych na terapię, leczonych więcej niż jednym przeciwpadaczkowym produktem leczniczym, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny produkt leczniczy w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości. U niektórych pacjentów może je nawet nasilać. W związku z tym u pacjentów z napadami mieszanymi, w tym z napadami nieświadomości, gabapentynę należy stosować ostrożnie.

Leczenie gabapentyną było powiązane z występowaniem zawrotów głowy i senności, co może zwiększać ryzyko występowania przypadkowych urazów (upadki). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie stanów splątania, utraty przytomności oraz zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, aż do ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Jednoczesne stosowanie z opioidami i innymi produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN

Pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa. U pacjentów, którzy jednocześnie stosują gabapentynę i morfinę, może dojść do wzrostu stężeń gabapentyny. W takich przypadkach należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN, w tym opioidów (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego przepisywania gabapentyny i opioidów zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na ryzyko depresji OUN. W zagnieżdżonym, obserwacyjnym, populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym osób stosujących opioidy jednoczesne przepisywanie opioidów i gabapentyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu stosowania opioidów w porównaniu z ryzykiem zgonu występującym u osób, którym przepisywano opioidy do stosowania w monoterapii [skorygowany iloraz szans (aOR): 1,49 (95% CI: od 1,18 do 1,88; $p < 0,001$)].

Depresja oddechowa

Stosowanie gabapentyny wiąże się z występowaniem ciężkiej depresji oddechowej. Pacjenci z osłabioną czynnością oddechową, chorobą układu oddechowego lub chorobą neurologiczną, zaburzeniem czynności nerek, jednocześnie stosujący środki hamujące czynność OUN oraz osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczna modyfikacja dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie przeprowadzono systematycznych badań z gabapentyną u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z bólem neuropatycznym senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku

65 lat i starszych niż u pacjentów młodszych. Oprócz tego, badania kliniczne w tej grupie nie wskazują, aby profil działań niepożądanych różnił się od profilu działań niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń.

Prawdopodobieństwo niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia

Gabapentyna może powodować uzależnienie od leku, które może wystąpić w przypadku stosowania dawek terapeutycznych. Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Pacjenci z nadużywaniem substancji w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia od gabapentyny, dlatego u tych pacjentów gabapentyna powinna być stosowana z ostrożnością. Przed przepisaniem gabapentyny należy dokładnie ocenić ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia pacjenta.

Pacjenci leczeni gabapentyną powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od gabapentyny, takich jak rozwój tolerancji, eskalacja dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środków uzależniających.

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie. Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym fakcie na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Podczas półilościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo też oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją raporty sporządzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz opisy przypadków w literaturze dotyczące depresji oddechowej, uspokojenia polekowego oraz zgonu związanych z jednoczesnym stosowaniem gabapentyny i produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN, w tym opioidów. Autorzy niektórych raportów uważają, że jednoczesne stosowanie gabapentyny i opioidów jest szczególnie niepokojące u pacjentów osłabionych, w podeszłym wieku, z ciężkimi współistniejącymi chorobami układu oddechowego, stosujących wiele leków jednocześnie oraz u osób nadużywających substancji psychoaktywnych.

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), kiedy 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny uległa zwiększeniu o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez

morfiny. Z tego względu pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa, a dawkę gabapentyny lub opioidu odpowiednio zmniejszać.

Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym czy karbamazepiną.

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze jest podobna.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretynodron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i zobojętniających produktów leczniczych zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu zobojętniającego produktu leczniczego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma, jak się uważa, większego znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zagrożenia związane z padaczką oraz ogólnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym, a w szczególności kobiety planujące zajść w ciążę i będące w ciąży powinny otrzymać od specjalisty poradę dotyczącą ryzyka dla płodu, spowodowanego zarówno napadami drgawkowymi, jak i leczeniem przeciwpadaczkowym. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy zrewidować. U kobiet leczonych na padaczkę nie wolno nagle odstawić przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. W miarę możliwości należy stosować monoterapię, ponieważ leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż w przypadku monoterapii, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Gabapentyna przenika przez ludzkie łożysko.

Dane ze skandynawskiego badania obserwacyjnego obejmującego ponad 1700 ciąż narażonych na działanie gabapentyny w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazały wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych lub zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie gabapentyny w porównaniu z dziećmi nienarażonymi, oraz w porównaniu z dziećmi narażonymi na działanie pregabaliny, lamotryginy i pregabaliny, lub lamotryginy. Podobnie, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie gabapentyny w czasie ciąży.

Istniały ograniczone dowody na wyższe ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej i przedwczesnego porodu, ale nie poronienia, zbyt małych rozmiarów ciała w stosunku do wieku ciążowego, niskiej punktacji w skali Apgar po 5 minutach i małopłowia u noworodków kobiet narażonych na działanie gabapentyny.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Gabapentyna może być stosowana w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

U noworodków narażonych *in utero* na działanie gabapentyny zgłaszano noworodkowy zespół odstawienia. Ekspozycja na gabapentynę i opioidy w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko wystąpienia noworodkowego zespołu odstawienia. Noworodki powinny być dokładnie monitorowane.

Karmienie piersią

Gabapentyna przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentyna powinna być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w sposób oczywisty przeważają nad zagrożeniami.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu gabapentyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wspomniane działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako produkt wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Jeżeli zdarzenie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i oznaczono kursywą poniżej.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często | zakażenie wirusowe |
| Często | zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Często | leukopenia |
| Częstość nieznana | <i>trombocytopenia</i> |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Niezbyt często | reakcje alergiczne (np. pokrzywka) |
| Częstość nieznana | <i>zespół nadwrażliwości (reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe), reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4)</i> |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Często | jadłowstręt, wzmożone łaknienie |
| Niezbyt często | hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą) |
| Rzadko | hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą) |
| Częstość nieznana | hiponatremia |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia |
| Niezbyt często | pobudzenie |
| Częstość nieznana | <i>omamy, uzależnienie od leku</i> |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często | senność, zawroty głowy, ataksja |
| Często | drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy |
| Niezbyt często | zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne |
| Rzadko | utrata przytomności |
| Częstość nieznana | <i>inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)</i> |
| Zaburzenia oka | |
| Często | zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Często | zawroty głowy |
| Częstość nieznana | <i>szum uszny</i> |
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | kołatanie serca |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Często | duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa |
| Rzadko | depresja oddechowa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często | wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia |

| | |
|--|---|
| Niezbyt często | dysfagia |
| Częstość nieznana | <i>zapalenie trzustki</i> |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Częstość nieznana | <i>zapalenie wątroby, żółtaczka</i> |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik |
| Częstość nieznana | <i>zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczyńoruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)</i> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Często | bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni |
| Częstość nieznana | <i>rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni</i> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Częstość nieznana | <i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Często | impotencja |
| Częstość nieznana | <i>hipertrofia piersi, ginekomastia, zaburzenia czynności seksualnych (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji oraz brak orgazmu)</i> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często | uczucie zmęczenia, gorączka |
| Często | obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy |
| Niezbyt często | obrzęki uogólnione |
| Częstość nieznana | <i>objawy abstynencyjne*, bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagle zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny, a zgonem.</i> |
| Badania diagnostyczne | |
| Często | leukopenia, zwiększenie masy ciała |
| Niezbyt często | zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny |
| Częstość nieznana | <i>zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</i> |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Często | przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka |
| Niezbyt często | upadki |

*Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym fakcie na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem gabapentyny, a tym powikłaniem jest jednak niejasny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Dodatkowo w badaniach tych często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu gabapentyny z zastosowaniem dawek do 49 000 mg nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźna mowa, ospałość, utrata przytomności, letarg i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi może powodować śpiączkę.

Choć gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, w oparciu o dotychczasowe doświadczenia postępowanie to nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

Nie udało się ustalić dawki letalnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg mc. doustnie. Do objawów toksyczności ostrej u zwierząt zalicza się ataksję, problemy z oddychaniem, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BF01

Mechanizm działania

Gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABA_A ani GABA_B i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekaźników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Sugerowano, że wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania tego produktu leczniczego poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$, może dojść do zmniejszenia uwalniania przekaźników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna także wykazuje skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Sugerowano, że swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ prowadzi do wystąpienia kilku różnych efektów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. Działanie przeciwbólowe gabapentyny może występować zarówno w obrębie rdzenia kręgowego, jak i w obrębie wyższych ośrodków mózgowych dzięki oddziaływaniom ze zstępującymi szlakami hamującymi ból. Znaczenie tych właściwości przedklinicznych dla efektu klinicznego u ludzi jest nieznane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne dotyczące terapii dodanej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (po fakcie) odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku nie wykazały statystycznie istotnego wpływu wieku, ani jako zmiennej ciągłej, ani dychotomicznej (grupy wiekowe 3-5 oraz 6-12 lat).

Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* (po fakcie) podsumowano w poniższej tabeli:

| Odpowiedź ($\geq 50\%$ Popraw) w zależności od Leczenia i Wiek Populacji MITT* | | | |
|---|---------------|---------------|-------------|
| Kategoria wiekowa | Placebo | Gabapentyna | Wartość - P |
| < 6 lat | 4/21 (19,0%) | 4/17 (23,5%) | 0,7362 |
| od 6 do 12 lat | 17/99 (17,2%) | 20/96 (20,8%) | 0,5144 |

*Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „modified intent to treat”(MITT) została określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne w ciągu 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i podwójnie ślepej fazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta z wysoką zawartością tłuszczu, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 $\mu\text{g/mL}$ do 20 $\mu\text{g/mL}$, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 3.

Tabela 3
ZESTAWIENIE ŚREDNICH PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH GABAPENTYNY W STANIE STACJONARNYM PODCZAS STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO CO 8 GODZIN (% CV)

| Parametr farmakokinetyczny | 300 mg (N = 7) | | 400 mg (N = 14) | | 800 mg (N=14) | |
|----------------------------|-------------------|-------------|--------------------|------|------------------|------|
| | średnio | % CV | średnio | % CV | średnio | % CV |
| C _{max} (µg/mL) | 4,02 | (24) | 5,74 | (38) | 8,71 | (29) |
| t _{max} (h) | 2,7 | (18) | 2,1 | (54) | 1,6 | (76) |
| t _{1/2} (h) | 5,2 | (12) | 10,8 | (89) | 10,6 | (41) |
| AUC(0-8) (µg·h/mL) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae% (%) | brak danych | brak danych | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |

C_{max} = maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu w stanie stacjonarnym

t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}

t_{1/2} = okres półtrwania eliminacji

AUC(0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia produktu leczniczego w osoczu w zależności od czasu dla okresu od podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu

Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litrów. U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiągniętego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że organizm ludzki metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie produktów leczniczych.

Eliminacja

Gabapentyna usuwana jest z organizmu przez nerki wyłącznie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio 5 – 7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens osoczowy gabapentyny jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens osoczowy oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.

Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osobników o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki produktu leczniczego w mg na kilogram masy ciała. W badaniu farmakokinetyki, przeprowadzonym u 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 miesiąca do 48 miesięcy, stwierdzono ekspozycję (AUC) mniejszą o około 30%,

mniejsze stężenie C_{max} i zwiększony klirens w przeliczeniu na masę ciała, w porównaniu do dostępnych danych, zgłaszanych dla dzieci w wieku powyżej 5 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametr dostępności biologicznej (F), np. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Farmakokinetyka procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CLr i $t_{1/2}$) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienne wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy najwyższej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia produktu leczniczego w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości – nie wpływały na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro* opartych na komórkach bakterii lub ssaków ten produkt leczniczy nie wykazywał działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

Negatywny wpływ na płodność

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność czy rozrodczość, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m^2).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (które to dawki odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 2000 mg/kg przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2 .

Działania teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2).

W badaniu oceniającym wpływ na płodność i ogólną rozrodczość szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza przy dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dobę, przy dawce wynoszącej 1500 mg/kg/dobę w badaniu teratologicznym, oraz przy dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w badaniu prenatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te również odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

W badaniu teratologicznym na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych ciężarnym królikom w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około 0,3 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m². Marginesy bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykluczyć ryzyko wystąpienia tych skutków u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Każda tabletką powlekana zawiera następujące substancje pomocnicze: Poloksamer 407 (tlenek etylenu i tlenek propylenu), Kopowidon, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian

Skład otoczki: Opadry White YS-1-18111 (hydroksypropyloceluloza, talk)

Środek wygładzający: воск Candelila

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PE/PVDC lub blistry Aluminium/PVC/PVDC
Opakowanie zawiera: 20, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 200, 500 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NEURONTIN 600: Pozwolenie nr 10174
NEURONTIN 800: Pozwolenie nr 10175

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 lutego 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO