

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NEURONTIN 100 mg cietās kapsulas
 NEURONTIN 300 mg cietās kapsulas
 NEURONTIN 400 mg cietās kapsulas
 NEURONTIN 600 mg apvalkotās tabletes
 NEURONTIN 800 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 100 mg cietā kapsula satur 100 mg gabapentīna (*gabapentinum*).
 Katra 300 mg cietā kapsula satur 300 mg gabapentīna (*gabapentinum*).
 Katra 400 mg cietā kapsula satur 400 mg gabapentīna (*gabapentinum*).
 Katra 600 mg apvalkotā tablete satur 600 mg gabapentīna (*gabapentinum*).
 Katra 800 mg apvalkotā tablete satur 800 mg gabapentīna (*gabapentinum*).

Palīgvielas:

Katra 100 mg cietā kapsula satur 13 mg laktozes (monohidrāta veidā).
 Katra 300 mg cietā kapsula satur 41 mg laktozes (monohidrāta veidā).
 Katra 400 mg cietā kapsula satur 54 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

NEURONTIN 100 mg cietās kapsulas: divdaļīga, balta, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula, ar uzdrukto „Neurontin 100 mg” un „PD”, kas satur baltu līdz pelēkbaltu pulveri.

NEURONTIN 300 mg cietās kapsulas: divdaļīga, dzeltena, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula, ar uzdrukto „Neurontin 300 mg” un „PD”, kas satur baltu līdz pelēkbaltu pulveri.

NEURONTIN 400 mg cietās kapsulas: divdaļīga, oranža, necaurspīdīga cietā želatīna kapsula, ar uzdrukto „Neurontin 400 mg” un „PD”, kas satur baltu līdz pelēkbaltu pulveri.

Apvalkotās tabletes

NEURONTIN 600 mg apvalkotās tabletes ir baltas, eliptiskas formas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un iespiestiem „NT” un „16” vienā tabletes pusē.

NEURONTIN 800 mg apvalkotās tabletes ir baltas, eliptiskas formas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un iespiestiem „NT” un „26” vienā tabletes pusē.

Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Epilepsija

Gabapentīns indicēts kā papildterapija pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuri cieš no daļēji kontrolējamās epilepsijas lēkmēm ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas (skatīt apakšpunktu 5.1).

Gabapentīns indicēts kā monoterapija pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri cieš no daļējiā epilepsijas lēkmēm ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas.

Perifēro neiropātisko sāpju ārstēšanai

Gabapentīns indicēts tādu perifēro neiropātisko sāpju ārstēšanai kā smaga diabētiskā neiropatija un postherpētiskā neiralģija pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Gabapentīnu var ieņemt ēšanas laikā vai starp ēdienreizēm. Tablete jānorij vesela, uzdzerot pietiekami daudz šķidruma (piemēram, glāzi ūdens).

1.tabulā sniegta devas titrēšanas shēma uzsākot terapiju pie visām indikācijām pieaugušiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Dozēšanas instrukciju bērniem līdz 12 gadu vecumam skatīt tālāk šai sadaļā zem atsevišķa apakšpunkta.

1.tabula		
DOZĒŠANAS SHĒMA – TERAPIJAS UZSĀKŠANA		
1.diena	2.diena	3.diena
300 mg reizi dienā	300 mg divas reizes dienā	300 mg trīs reizes dienā

Terapijas ar gabapentīnu pārtraukšana

Ja gabapentīna lietošana jāpārtrauc, tad saskaņā ar patreizējo klīnisko praksi tas jādara pakāpeniski, ne straujāk kā vienas nedēļas laikā neatkarīgi no indikācijas.

Epilepsija

Parasti epilepsijas gadījumā nepieciešama ilglaicīga terapija. Devu izvēlas ārstējošais ārsts atkarībā no zāļu individuālās panesības un efektivitātes.

Pieaugušie un pusaudži:

Klīniskajos pētījumos efektīvas bija devas no 900 līdz 3600 mg/dienā. Terapiju var sākt, titrējot devu kā norādīts 1.tabulā vai nozīmējot 1.dienā 300 mg trīs reizes dienā (x 3 d). Pēc tam, atkarībā no pacienta reakcijas un zāļu panesības, devu var palielināt pa 300 mg/dienā ik pēc 2–3 dienām līdz maksimālai 3600 mg/dienā lielai devai. Daļai pacientu var būt piemērota lēnāka gabapentīna devas kāpināšana. Minimālais laiks 1800 mg/dienā devas sasniegšanai ir viena nedēļa, 2400 mg/dienā sasniegšanai – 2 nedēļas, un 3600 mg/dienā – ne mazāk kā 3 nedēļas. Ilglaicīgos, atklātos klīniskajos pētījumos novērots, ka labi panes līdz 4800 mg/dienā lielas devas. Kopējā dienas deva jādala trīs reizes devās, laika intervāls starp devām nedrīkst pārsniegt 12 stundas, lai izvairītos no palielināta krampju rašanās riska.

Bērni no 6 gadu vecuma:

Sākusdevai jābūt robežās no 10 līdz 15 mg/kg/dienā, un efektīvo devu sasniedz apmēram trīs dienu laikā, devu pakāpeniski palielinot. Gabapentīna efektīvā deva 6 gadus un vecākiem bērniem ir no 25 līdz 35 mg/kg/dienā. Ilglaicīgā klīniskā pētījumā bērni labi panesa līdz 50 mg/kg/dienā lielas devas. Kopējā dienas deva jādala trīs reizes devās, laika intervāls starp devām nedrīkst pārsniegt 12 stundas.

Nav vajadzības kontrolēt gabapentīna koncentrāciju plazmā nolūkā optimizēt gabapentīna terapiju. Turklāt gabapentīnu var kombinēt ar citiem pretepilepsijas medikamentiem, neraizējoties par gabapentīna koncentrācijas pārmaiņām plazmā vai citu pretepilepsijas medikamentu koncentrācijas pārmaiņām serumā.

Perifērās neiropātiskās sāpes*Pieaugušie*

Terapiju var sākt, devu titrējot kā aprakstīts 1.tabulā vai arī izvēloties 900 mg/dienā lielu sākumdevu, ko dala trīs vienādās reizes devās. Pēc tam, atkarībā no pacienta reakcijas un zāļu panesības, devu var palielināt pa 300 mg/dienā ik pēc 2–3 dienām līdz maksimālai 3600 mg/dienā lielai devai. Daļai pacientu var būt piemērota lēnāka gabapentīna devas kāpināšana. Minimālais laiks 1800 mg/dienā devas sasniegšanai ir viena nedēļa, 2400 mg/dienā sasniegšanai – 2 nedēļas, un 3600 mg/dienā – ne mazāk kā 3 nedēļas.

Perifērās neiropātijas izraisīto sāpju, piemēram, sāpīgās diabētiskās neiropātijas un postherpētiskās neiralģijas, terapijas efektivitāte un drošība nav vērtēta klīniskajos pētījumos ar ārstēšanās periodu ilgāku par 5 mēnešiem. Ja pacientam perifērās neiropātijas radīto sāpju dēļ jāārstējas ilgāk par 5 mēnešiem, ārstējošam ārstam jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis un nepieciešamība pēc papildterapijas.

Norādījumi jebkuras indikācijas gadījumā

Pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli, proti, ar pazeminātu ķermeņa svaru, pēc orgāna transplantācijas u.tml., devu titrē lēnāk, izmantojot mazākas devas vai kāpinot devu ar garākiem intervāliem.

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem var būt nepieciešama devas pielāgošana sakarā ar nieru funkcijas pavājināšanos novecojot (skatīt 2.tabulu). Vecākiem cilvēkiem biežāk var tikt novērota miegainība, perifēra tūska un astēnija.

Pacientiem ar traucētu nieru funkciju

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem un/vai hemodializējamiem pacientiem ieteicams devu pielāgot, kā norādīts 2.tabulā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, sekojot dozēšanas rekomendācijām, vajadzētu izmantot gabapentīna 100 mg kapsulas.

2.tabula	
GABAPENTĪNA DEVA PIEAUGUŠIEM ATKARĪBĀ NO NIERU FUNKCIJAS	
Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Kopējā dienas deva ^a (mg/dienā)
≥80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ^b –600
<15 ^c	150 ^b –300

^aKopējā dienas deva jādala trīs ieņemšanas reizēm. Mazākā deva paredzēta pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <79 ml/min).

^bLieto 300 mg katru otro dienu.

^cPacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min, dienas deva jāsamazina atbilstoši kreatinīna klīrensam (t.i., pacientiem ar kreatinīna klīrensu 7,5 ml/min jāsaņem puse no devas, kādu dienā saņem pacienti ar kreatinīna klīrensu 15 ml/min).

Hemodializējamiem pacientiem

Hemodializējamiem pacientiem ar anūriju, kuri nekad nav saņēmuši gabapentīnu, ieteicams dot 300–400 mg lielu piesātinājuma devu, pēc tam – 200–300 mg gabapentīna ik pēc 4 stundām hemodialīzes laikā. Tajās dienās, kad netiek veikta hemodialīze, gabapentīnu nedrīkst dot.

Hemodializējamiem pacientiem ar nieru mazspēju, gabapentīna balstdeva jāizvēlas atbilstoši dozēšanas ieteikumiem 2.tabulā. Bez tam hemodialīzes laikā ieteicams ik pēc 4 stundām dot 200–300 mg lielas papildu devas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kas tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Arī randomizētu placebo kontrolētu pētījumu meta analīze sniedz datus par neredz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka šāds risks pastāv arī gabapentīna lietošanas gadījumā.

Tāpēc jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientam un viņa aprūpētājiem jāiesaka vērsties pie ārsta, ja pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi.

Ja pacientam, lietojot gabapentīnu, attīstās akūts pankreatīts, jāpārtrauc gabapentīna lietošana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lai gan nav gūti pierādījumi, ka gabapentīna terapija varētu būt saistīta ar rikošetes fenomenu, tomēr pretkrampju līdzekļu lietošanas pēkšņa pārtraukšana var veicināt *status epilepticus* iestāšanos (skatīt apakšpunktu 4.2).

Tāpat kā ar citiem pretkrampju medikamentiem, gabapentīna lietošanas laikā daļai pacientu krampji var kļūt biežāki vai var parādīties jauna veida krampju lēkmes.

Tāpat kā ar citiem pretkrampju medikamentiem, tikai nelielam skaitam grūti ārstējamu pacientu, kas vienlaicīgi saņem vairāk kā vienu pretkrampju medikamentu, veiksmīgi norītējuši mēģinājumi izbeigt papildterapiju, lai nonāktu līdz monoterapijai ar gabapentīnu.

Gabapentīns nav efektīvs primāru ģeneralizētu krampju, piemēram, absences gadījumā, un var daļai pacientu šīs lēkmes padarīt smagākas. Tādēļ gabapentīns pacientiem ar jaukta tipa krampjiem, ieskaitot absences, lietojams piesardzīgi.

Nav veikti mērķtiecīgi pētījumi ar gabapentīnu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Vienā dubultmaskētā pētījumā, piedaloties pacientiem ar neiropātiskām sāpēm, 65 gadus vecu un vecāku pacientu grupā neredz biežāk nekā gados jaunākiem pacientiem novērota miegainība, perifēra tūska un astēnija. Klīniskos pētījumos, izņemot minēto, nav gūti norādījumi, ka šajā vecuma grupā blakusparādību profils atšķirtos no gados jaunākiem pacientiem novēroto blakusparādību profila.

Ilglaicīgas (vairāk par 36 nedēļām) gabapentīna terapijas ietekme uz bērnu un pusaudžu spēju mācīties, intelektu un attīstību nav pietiekami pētīta. Tādēļ ilgstošas terapijas ieguvumi jāsamēro ar šādas terapijas potenciālo risku.

Zāļu radīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS*)

Smagas, dzīvību apdraudošas, sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, kā zāļu radīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*), novērotas pacientiem, kuri saņem zāles epilepsijas ārstēšanai, tai skaitā gabapentīnu (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ir svarīgi ņemt vērā, ka iespējamās tādas paaugstinātas jutības agrīnas izpausmes, kā drudzis un limfadenopātija gadījumos, kad izsitumi nav konstatēti. Ja parādās minētie simptomi vai pazīmes, pacienta stāvoklis jānovērtē nekavējoties. Ja nav iespējams noteikt cita veida iemeslus šādu simptomu rašanās gadījumā, gabapentīna lietošana jāpārtrauc.

Laboratoriskie testi

Nosakot proteīnu kopējo daudzumu urīnā ar puskvantitatīvām metodēm, iespējama pseidopozitīva atrade. Tādēļ tiek ieteikts ar teststrēmeli konstatētos pozitīvos testa rezultātus apstiprināt ar metodēm, kas balstās uz citu analītisko principu, piemēram, ar Biureta metodi, turbidimetrisko vai krāsvielas saistīšanas metodi, vai arī uzreiz izmantot šīs alternatīvās metodes.

NEURONTIN cietās kapsulas satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamo pārmantoto galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šo zāļu cieto kapsulu formu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem (N=12), lietojot 60 mg ilgstošas darbības morfija kapsulas 2 stundas pirms 600 mg gabapentīna kapsulas, gabapentīna zemlīknes laukums (AUC) vidēji pieauga par 44%, salīdzinot ar gabapentīna lietošanu bez morfija. Tādēļ šādi pacienti uzmanīgi jānovēro attiecībā uz CNS nomākšanas pazīmju iespējamo parādīšanos un iespējams attiecīgi jāsamazina gabapentīna vai morfija devas.

Netika konstatēta gabapentīna mijiedarbība ar fenobarbitālu, fenitoīnu, valproiskābi un karbamazepīnu.

Gabapentīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētika veseliem cilvēkiem un pacientiem ar epilepsiju, kas lietoja šīs antiepileptiskās zāles, neatšķiras.

Gabapentīna vienlaicīga lietošana ar noretindronu un/ vai etinilestradiolu saturošiem perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem neietekmē ne vienu, ne otra komponenta farmakokinētiku līdzsvara stāvoklī.

Lietojot gabapentīnu līdztekus magniju vai alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem, var samazināties gabapentīna biopieejamība līdz 24%. Gabapentīnu ieteicams ieņemt tikai tad, kad pēc antacīda līdzekļa ieņemšanas pagājušas vismaz 2 stundas.

Probenecīds nemaina gabapentīna ekskrēciju caur nierēm.

Gabapentīna eliminācija caur nierēm ir nedaudz pavājināta, ja to lieto kopā ar cimetidīnu, kam nevarētu būt klīniskas nozīmes.

4.6 Grūtniecības un zīdīšana

Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem vispār saistītais risks

Bērniem, kas dzimuši ar pretepilepsijas līdzekli ārstētām mātēm, ir par 2–3 pakāpi augstāks iedzimta defekta risks. Visbiežāk ziņots par lūpas šķeltni, kardiovaskulārām malformācijām un nervu caurulītes defektiem. Vairāku pretkrampju preparātu lietošana saistīta ar augstāku risku rasties iedzimtai malformācijai nekā monoterapija, tādēļ ir svarīgi, lai visos gadījumos, kad vien iespējams, tiktu

izmantota monoterapija. Sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās vai kuras ir dzemdēspējīgā vecumā, nepieciešams speciālista padoms, kā arī, ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība pēc antiepileptiskās terapijas. Nedrīkst piepeši pārtraukt antiepileptisko terapiju, jo tas var palielināt krampju rašanās risku, kas var būt ļoti bīstami kā mātei, tā bērnam. Attīstības traucējumus bērniem, kas dzimuši mātēm ar epilepsiju, novēro reti. Nav iespējams diferencēt, vai šīs atpalicības pamatā ir ģenētiski faktori, sociāli apstākļi, mātes epilepsija vai antiepileptiskā terapija.

Ar gabapentīnu saistītais risks

Nav pietiekamu datu par gabapentīna lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Gabapentīnu drīkst lietot grūtniecības laikā vienīgi tad, ja potenciālais ieguvums mātei skaidri atsver potenciālo risku auglim.

Pēc saņemtiem ziņojumiem par grūtniecības gadījumiem nav iespējams spriest, vai gabapentīns grūtniecības laikā varētu paaugstināt kongenitālas malformācijas risku tādēļ, ka to ietekmē epilepsijas esamība un citu pretepilepsijas līdzekļu līdztekus lietošana.

Gabapentīns izdalās mātes pienā. Tā kā nav zināms, kā gabapentīns iedarbojas uz zīdaini, bērnu zīdošām mātēm gabapentīnu paraksta piesardzīgi. Gabapentīnu drīkst parakstīt mātei, kas zīda bērnu, tikai tad, ja ieguvums skaidri atsver risku.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gabapentīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Gabapentīns iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu un var izraisīt miegainību, reiboni vai citas līdzīgas pazīmes. Pat ja tās ir vieglas vai vidējas pakāpes, šīs pazīmes var būt potenciāli bīstamas pacientiem, kas apkalpo mehānismus vai vada transportlīdzekļus. Sevišķi nopietni tas ir ārstēšanās sākumā un pēc devas palielināšanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar epilepsiju (papildu vai monoterapijas veidā) un neiropatiskām sāpēm novērotās nevēlamās blakusparādības apkopotas vienā sarakstā ņemot vērā orgānu sistēmas un biežumu ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Ja blakusparādība dažādos klīniskos pētījumos novērota atšķirīgi bieži, ņemts vērā lielākais biežums.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā novērotās blakusparādības iekļautas kā nezināma biežuma (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) un sarakstā izceltas slīprakstā.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma

Nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un parazītozes

Ļoti bieži:

Vīrusu infekcija

Bieži:

Pneimonija, elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, infekcija, vidusauss iekaisums

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži:

Leikopēnija

Nezināmi:

Trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: Alerģiskas reakcijas (piem., nātrene)

Nezināmi: *Hipersensitivitātes sindroms – sistēmiska reakcija ar dažādām izpausmēm, kā, piemēram, drudzis, izsitumi, hepatīts, limfadenopātija, eozinofīlija un dažreiz arī citi simptomi un pazīmes*

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Anoreksija, pastiprināta ēstgriba

Psihiskie traucējumi

Bieži: Naidīgums, apjukums un emocionāla labilitāte, depresija, nemiers, nervozums, traucēta domāšana

Nezināmi: *Halucinācijas*

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Miegainība, reibonis, ataksija

Bieži: Krampji, hiperkinēzija, dizartrijs, amnēzija, tremors, bezmiegs, galvas sāpes, tādas sajūtas kā parestēzija, hipostēzija, koordinācijas traucējumi, nistagms, pastiprināti, pavājināti refleksi vai refleksu zudums

Retāk: Hipokinēzija

Nezināmi: *Citi kustību traucējumi (piem., horeoatetoze, diskinēzija, distonija)*

Acu slimības

Bieži: Redzes traucējumi, kā ambliopija, diplopija

Ausu un labirinta bojājumi

Bieži: Reibonis

Nezināmi: *Džinkstoņa ausīs*

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Sirdsklauves

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: Hipertensija, vazodilatācija

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: Dispnoja, bronhīts, faringīts, klepus, rinīts

Kunģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: Vemšana, slikta dūša, zobu patoloģija, gingivīts, caureja, sāpes vēderā, dispepsija, aizcietējums, sausa mute vai kakls, flatulence

Nezināmi: *Pankreatīts*

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Nezināmi: *Hepatīts, dzelte*

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: Sejas tūska, purpura, ko visbiežāk apraksta kā zilumu veidošanos pēc fiziskas traumas, nieze, izsitumi, pinnes

Nezināmi: *Stīvensa-Džonsona sindroms, angioneirotiskā tūska,*

multiformā eritēma, alopēcija, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: Artralģija, mialģija, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās
Nezināmi: Mioklonuss

Nieru un urīnceļu traucējumi

Nezināmi: Akūta nieru mazspēja, urīna nesaturēšana

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Bieži: Impotence
Nezināmi: Krūšu hipertrofija, ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: Nespēks, drudzis
Bieži: Perifēra tūska, patoloģiska gaita, astēnija, sāpes, savārgums, gripas sindroms
Retāk: Ģeneralizēta tūska
Nezināmi: “Atcelšanas” reakcijas (galvenokārt trauksme, bezmiegs, slikta dūša, sāpes, svīšana), sāpes krūtīs. Ziņots par pēkšņas, negaidītas nāves gadījumiem, kuru cēloņsakarība ar gabapentīna terapiju nav pierādīta.

Izmeklējumi

Bieži: Leikocītu skaita samazināšanās, pieņemšanās svarā
Retāk: Palielināti aknu funkcionālo testu rādītāji SGOT (ALAT), SGPT (ASAT) un bilirubīns
Nezināmi: Glikozes līmeņa svārstības asinīs diabēta pacientiem

Traumas un saindēšanās

Bieži: Nejaušs savainojums, nobrāzums, lūzums

Ziņots par akūta pankreatīta gadījumiem, ārstējoties ar gabapentīnu. Nav skaidrs, vai tam ir saistība ar gabapentīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Hemodialīzes pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā ziņots par miopātiju ar paaugstinātu kreatinīna kināzes līmeni.

Elpceļu infekcijas, vidusauss iekaisums, krampji un bronhīts novērots tikai klīniskos pētījumos ar bērniem. Tāpat, klīniskajos pētījumos ar bērniem, bieži novērots agresīvs noskaņojums un hiperkinēzijas.

4.9 Pārdozēšana

Akūts, dzīvībai draudīgs toksiskums nav novērots, gabapentīnu pārdozējot līdz pat 49 g dienā. Pārdozēšanas simptomi ir reibonis, redzes dubultošanās, neskaidra runa, miegainība, apātija un viegla caureja. Pēc atbilstošas terapijas visi pacienti izveseļojās. Lielas gabapentīna devas vājāk absorbējas, kas, preparātu pārdozējot, samazina tā toksiskumu.

Gabapentīna pārdozēšana, īpaši kombinācijā ar citiem CNS nomācošiem zāļu līdzekļiem, var novest pie komas.

Gabapentīnu var izvadīt hemodialīzes ceļā, taču pieredze rāda, ka parasti tas nav nepieciešams. Tomēr pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju hemodialīze var būt indicēta.

Pelēm un žurkām gabapentīns, perorāli ievadīts, nebija letāls pat pie devas 8000 mg/kg. Akūtas saindēšanās pazīmes dzīvniekiem bija ataksija, apgrūtināta elpošana, ptoze, hipoaktivitāte vai uzbudinājums.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi pretepilepsijas līdzekļi ATK kods: N03AX12.

Gabapentīna darbības precīzs mehānisms nav zināms.

Gabapentīna struktūra ir līdzīga neiromediatora GASS (gamma aminosviestskābes jeb *GABA* – *gamma-aminobutyric acid*) struktūrai, taču tā darbības mehānisms ir citāds nekā valproātam, barbiturātiem, benzodiazepīniem, GASS transamināzes inhibitoriem, GASS saistīšanās inhibitoriem, GASS agonistiem un GASS priekštečiem, proti, medikamentiem, kuri mijiedarbojas ar GASS sinapsēm. *In vitro* pētījumos ar iezīmētu gabapentīnu žurku smadzeņu audos, tostarp *neocortex* un *hippocampus*, atrastas jauna veida peptīdu piesaistes vietas, kurām varētu būt sakars ar gabapentīna un tā strukturālo derivātu antikonvulsīvo un analgētisko iedarbību. Noskaidrots, ka gabapentīna piesaistes vieta ir sprieguma jutīgo kalcija kanālu α_2 -delta apakšvienība.

Klīniskās koncentrācijās gabapentīns nesaistās pie citiem zināmiem medikamentiem vai neurotransmiteru receptoriem galvas smadzenēs, ieskaitot GASS_A, GASS_B, benzodiazepīna, glutamāta, glicīna un N-metil-D-aspartāta receptoriem.

Gabapentīns neiedarbojas uz nātrija kanāliem *in vitro*, tādējādi atšķirdamies no fenitoīna un karbamazepīna. Dažās testu sistēmās *in vitro* gabapentīns daļēji pavājina reakciju uz glutamāta agonistu N-metil-D-aspartātu (NMDA), taču tikai koncentrācijā, kas pārsniedz 100 μ M, kāda netiek sasniegta *in vivo*. Gabapentīns *in vitro* nedaudz samazina monoamīna neurotransmiteru atbrīvošanos. Gabapentīna ievadīšana žurkām palielina GASS apriti vairākos smadzeņu apvidos nātrija valproātam līdzīgā veidā, tikai citos smadzeņu apvidos. Vai šīm dažādajām gabapentīna īpašībām varētu būt sakars ar tā pretkrampju darbību, pagaidām nav zināms. Dzīvniekiem gabapentīns viegli iekļūst galvas smadzenēs un novērš krampjus, ko izraisa maksimāls elektrošoks vai ķīmiski konvulsanti, tostarp GASS sintēzes inhibitori, kā arī krampjus ģenētiskos modeļos.

Klīniskais pētījums, 3 līdz 12 gadus veciem bērniem ārstējot parciālās epilepsijas lēkmes izmantojot papildterapiju, uzrādīja skaitliski, bet ne statistiski nozīmīgu starpību – 50 % vairāk atbildes reakciju uz terapiju novēroja gabapentīna grupā salīdzinot ar placebo grupu. Papildus analizējot šos iegūtos rezultātus pēc vecuma grupām, neatklāja statistiski nozīmīgu vecuma, terapijas ilguma vai mainīgo dihotomu efektu (vecumā grupās starp 3-5 un 6-12 gadiem).

Iegūto datu papildus analīzes rezultāti apkopoti šajā tabulā:

Atbildes reakcija uz terapiju (≥ 50 % uzlabojās) pēc vecuma un ārstēšanās MTS* populācijā			
Vecuma grupa	Placebo	Gabapentīns	P-vērtība
< 6 gadi	4/21 (19 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 – 12 gadi	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* Modificētā terapiju saņēmumu (MTS) populācija ir visi tie pacienti, kas randomizējot iekļuvuši terapiju saņēmušo grupā, kuriem ir pieejama lēkmju statistika 28 dienas gan pirms, gan pēc dubultmaskētā pētījuma uzsākšanas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc iekšķīgas ieņemšanas gabapentīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 2–3 stundām. Devu palielinot, gabapentīna biopieejamībai (devas absorbētai daļai) ir tendence samazināties. 300 mg kapsulas absolūtā biopieejamība ir ap 60%. Uztura, arī trekna ēdiena ietekme uz gabapentīna farmakokinētiku ir klīniski nebūtiska.

Lietojot atkārtotas devas, gabapentīna farmakokinētika nemainās. Lai gan gabapentīna koncentrācijas plazmā klīniskos pētījumos bija robežās no 2 µg/ml līdz 20 µg/ml, pēc šādām koncentrācijām nebija iespējams paredzēt drošumu vai efektivitāti. Gabapentīna farmakokinētiskie parametri norādīti 3.tabulā.

3.tabula

Gabapentīna vidējie (% relatīvā standarta deviācija (RSD)) līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskie parametri, devu ievadot ik pēc 8 stundām

Farmakokinētiskais parametrs	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	Vidēji	% RSD	Vidēji	% RSD	Vidēji	% RSD
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% (%)	nav datu	nav datu	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī

t_{max} = laiks līdz C_{max}

T_{1/2} = eliminācijas pusperiods

AUC₍₀₋₈₎ = vienmērīgas koncentrācijas laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes 0 līdz 8 stundas pēc devas ieņemšanas

Ae% = gabapentīna devas procentuālā daļa, kas 0–8 stundu laikposmā pēc devas ieņemšanas nonāk urīnā nepārveidotā formā.

Izplatība organismā

Gabapentīns nesaistās ar plazmas olbaltumvielām, un tā izplatības tilpums ir 57,7 litri. Epilepsijas pacientiem gabapentīna koncentrācija cerebrospīnālā šķidrumā ir aptuveni 20% no atbilstošās minimālās koncentrācijas plazmā līdzsvara stāvoklī. Gabapentīns ir atrodams mātes pienā.

Metabolisms

Nav zināms, ka gabapentīns cilvēka organismā metabolizētos. Gabapentīns neinducē dažādu funkciju oksidāzes aknās, no kurām ir atkarīgs zāļu metabolisms.

Eliminācija

Gabapentīns izdalās tikai caur nierēm nepārveidotā formā. Gabapentīna izvadīšanas pusperiods nav atkarīgs no devas, un vidēji tas ir no 5 līdz 7 stundām.

Gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem gabapentīna plazmas klīrenss ir samazināts. Gabapentīna eliminācijas ātruma konstante, plazmas klīrenss un nieru klīrenss ir tieši proporcionāls kreatinīna klīrensam.

Hemodialīze izvada gabapentīnu no plazmas. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem un hemodializējamiem pacientiem ieteicams pielāgot devas (skatīt apakšpunktu 4.2).

Gabapentīna farmakokinētika bērniem pētīta 50 veselu bērnu grupā vecumā no 1 mēneša līdz 12 gadiem. Visumā gabapentīna koncentrācija plazmā bērniem, vecākiem par 5 gadiem, ir tāda pati kā pieaugušiem, ja devu izvēlas pēc mg uz kg svara. Farmakokinētikas pētījumā ar 24 veselīgiem bērniem vecumā no 1 līdz 48 mēnešiem novēroja aptuveni par 30% zemāku ekspozīciju (AUC), zemāku C_{max} un augstāku klīrensu pret ķermeņa svaru, salīdzinot ar pieejamajiem datiem no ziņojumiem par bērniem, kas vecāki par 5 gadiem.

Linearitāte/ nelinearitāte

Gabapentīna biopieejamība (devas absorbētā daļa), pieaugot devai, samazinās, kas liecina par farmakokinētisko parametru, tostarp biopieejamības parametru (F), piemēram, Ae%, CL/F, Vd/F, nelinearitāti. Eliminācijas farmakokinētiku (farmakokinētiskos parametrus, kuros neietilpst tādi F kā CL_r un T_{1/2}) vislabāk apraksta lineārā farmakokinētika. Gabapentīna koncentrāciju plazmā vienmērīgas izplatības apstākļos var paredzēt pēc datiem, kas iegūti ar vienu, atsevišķu devu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kancerogēnēze

Divus gadus pelēm kopā ar barību deva gabapentīnu pa 200, 600 un 2000 mg/kg dienā un žurkām pa 250, 1000 un 2000 mg/kg dienā. Statistiski nozīmīgs aizkuņģa dziedzera acinozo šūnu tumoru skaita pieaugums novērots tikai žurku tēviņiem, kuri saņēma augstāko devu. Gabapentīna maksimālā koncentrācija plazmā žurkām, kas saņēma 2000 mg/kg gabapentīna dienā, bija 10 reižu lielāka nekā gabapentīna koncentrācija plazmā cilvēkiem, kuri lietoja 3600 mg dienā. Aizkuņģa dziedzera acinozo šūnu tumoru žurku tēviņiem ir maz agresīvi, tie neietekmēja šo dzīvnieku dzīves ilgumu, nedevis metastāzes un neizplatījās uz apkārtējiem audiem, un tie neatšķīrās no tumoriem, kas tika novēroti paralēlās kontrolgrupās. Nav zināms, vai šiem žurku aizkuņģa dziedzera acinozo šūnu tumoriem varētu būt kāda sakarība ar kancerogēno risku cilvēkam.

Mutaģenēze

Gabapentīnam nav novērotas genotoksiskas īpašības. *In vitro*, izmantojot standarta testus bakteriālās un zīdītāju šūnu kultūrās, gabapentīnam netika konstatēti mutagēni efekti. Gabapentīns neinducēja strukturālas hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās ne *in vitro*, ne *in vivo*, un tas neizraisīja kodoliņu veidošanas kāmjū kaulu smadzenēs.

Fertilitātes traucējumi

Žurkām, saņemot līdz pat 2000 mg/kg lielas devas (aptuveni piecas reizes pārsniedz maksimālo dienas devu cilvēkam, rēķinot mg/m²), nav novērota nelabvēlīga ietekme uz auglīgumu vai vairošanos.

Teratoģenēze

Gabapentīna ietekmē nepalielinājās malformāciju biežums salīdzinājumā ar kontrolgrupu peļu, žurku un trušu mazuļiem, kuru mātes saņēma devas, kas, attiecīgi, 50, 30 un 25 reizes pārsniedza 3600 mg lielu dienas devu cilvēkam (vai četras, piecas vai astoņas reizes lielāku devu nekā dienas deva cilvēkam, pārrēķinot mg/m²).

Gabapentīns grauzējiem aizkavēja galvaskausa, mugurkaula skriemeļu, priekšējo un mugurējo ekstremitāšu kaulu osifikāciju, kas liecina par augļa fetālās attīstības traucējumiem. Šīs parādības novērotas tad, kad grūsnas peļu mātītes saņēma 1000 vai 3000 mg/kg/dienā lielas perorālas devas organoģenēzes periodā un grūsnas žurku mātītes – 500, 1000 vai 2000 mg/kg/dienā pirms pārošanās, tās laikā un visā gestācijas periodā. Šādas devas ap 1–5 reizēm pārsniedz 3600 mg devu cilvēkam, rēķinot mg/m².

Nekādi efekti netika novēroti grūsnām peļu mātītēm, kas saņēma 500 mg/kg gabapentīna dienā (apmēram ½ no dienas devas cilvēkam, rēķinot mg/m²).

Žurkām, kas saņēma 2000 mg/kg/dienā auglīguma un kopējās reprodukcijas pētījuma laikā, 1500 mg/kg/dienā – teratogenitātes pētījuma laikā un 500, 1000 un 2000 mg/kg/dienā – perinatālā un postnatālā pētījuma laikā, novērots hidrouretera un/vai hidronefrozes gadījumu skaita pieaugums. Šīs atrades nozīme nav skaidra, bet šos faktus saista ar aizkavētu attīstību. Arī minētās devas, pārrēķinot uz mg/m², 1–5 reizes pārsniedz 3600 mg devu cilvēkam.

Teratoģenēzes pētījumā ar trušu mātītēm, kas organoģenēzes periodā saņēma 60, 300 un 1500 mg/kg/d, novēroti biežāki augļu bojāejas gadījumi pēc implantācijas. Minētās devas, pārrēķinot uz mg/m², ¼–8 reizes pārsniedz 3600 mg lielu dienas devu cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur sekojošas palīgvielas: laktozes monohidrātu, kukurūzas cieti un talku.

Kapsulas apvalks satur: želatīnu, nātrija laurilsulfātu, attīrītu ūdeni.

100 mg cietās kapsulas satur krāsvielu E171 (titāna dioksīds), 300 mg cietās kapsulas satur krāsvielas E171 (titāna dioksīds) un E172 (dzeltenais dzelzs oksīds) un 400 mg cietās kapsulas satur krāsvielas E171 (titāna dioksīds) un E172 (dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds).

Apdrukas tinte satur: šellaku, E171 (titāna dioksīds) un E132 (indigokarmīns).

Apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur sekojošas palīgvielas: poloksamērs 407 (etilēna un propilēna oksīdi), kopovidons, magnija stearāts, kukurūzas ciete.

Tabletes apvalks satur: *Opadry* balto YS-1-18111 (hidroksipropilceluloze, talks).

Spodrinātājs: kandelila vasks.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Cietās kapsulas: 3 gadi.

Apvalkotās tabletes: 2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Cietās kapsulas: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Apvalkotās tabletes: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Cietās kapsulas: PVH/PVDH alumīnija blisterī.

Iepakojumā pa 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 kapsulām.

Apvalkotās tabletes: PVH/PE/PVDH alumīnija blisterī vai PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Iepakojumā pa 20, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 200, 500 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT 13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

NEURONTIN 100 mg cietās kapsulas: 01-0276
NEURONTIN 300 mg cietās kapsulas: 01-0277
NEURONTIN 400 mg cietās kapsulas: 01-0278
NEURONTIN 600 mg apvalkotās tabletes: 03-0016
NEURONTIN 800 mg apvalkotās tabletes: 03-0017

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Cietās kapsulas
Reģistrācijas datums: 11/07/2001.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 14/07/2008.

Apvalkotās tabletes
Reģistrācijas datums: 12/02/2003.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 14/07/2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2012