

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neurontin 300 mg σκληρά καψάκια
Neurontin 400 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο των 300 mg περιέχει 300 mg γκαμπαπεντίνης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 400 mg περιέχει 400 mg γκαμπαπεντίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο των 300 mg περιέχει 41 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε σκληρό καψάκιο των 400 mg περιέχει 54 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Neurontin 300 mg σκληρά καψάκια: Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, δύο τμημάτων, κίτρινου χρώματος, αδιαφανές, με την επισήμανση “Neurontin 300 mg” και “PD” που περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι.

Neurontin 400 mg σκληρά καψάκια: Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, δύο τμημάτων, πορτοκαλί χρώματος, αδιαφανές, με την επισήμανση “Neurontin 400 mg” και “PD” που περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Επιληψία

Το Neurontin ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων με και χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Neurontin ενδείκνυται ως μονοθεραπεία στη θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων με και χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου

Το Neurontin ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου, όπως η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και η μεθερπητική νευραλγία σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Στον Πίνακα 1 περιγράφεται ένα σχήμα τιτλοποίησης για την έναρξη της θεραπείας για όλες τις ενδείξεις, το οποίο συνιστάται για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω. Οδηγίες δοσολογίας για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών παρέχονται υπό ξεχωριστή υποκεφαλίδα πιο κάτω σε αυτήν την παράγραφο.

Πίνακας 1		
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΡΧΙΚΗ ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ		
Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
300 mg μία φορά την ημέρα	300 mg δύο φορές την ημέρα	300 mg τρεις φορές την ημέρα

Διακοπή της γκαμπαπεντίνης

Σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική, εάν η γκαμπαπεντίνη πρέπει να διακοπεί, συνιστάται αυτό να γίνεται σταδιακά σε διάστημα τουλάχιστον 1 εβδομάδας, ανεξάρτητα από την ένδειξη.

Επιληψία

Η επιληψία απαιτεί συνήθως μακροχρόνια θεραπεία. Η δοσολογία καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό ανάλογα με την ατομική ανοχή και αποτελεσματικότητα.

Ενήλικες και έφηβοι

Σε κλινικές δοκιμές, το εύρος της αποτελεσματικής δοσολογίας ήταν 900 ως 3600 mg/ημέρα. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με τιτλοποίηση της δόσης, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1, ή με τη χορήγηση 300 mg τρεις φορές την ημέρα (TID) την Ημέρα 1. Στη συνέχεια, βάσει της ανταπόκρισης και ανεκτικότητας του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με προσαυξήσεις των 300 mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες έως τη μέγιστη δόση των 3600 mg/ημέρα. Βραδύτερη τιτλοποίηση της δοσολογίας της γκαμπαπεντίνης μπορεί να είναι κατάλληλη για μεμονωμένους ασθενείς. Ο ελάχιστος χρόνος για την επίτευξη της δόσης των 1800 mg/ημέρα είναι η μία εβδομάδα, για την επίτευξη της δόσης των 2400 mg/ημέρα είναι συνολικά οι 2 εβδομάδες, και για την επίτευξη της δόσης των 3600 mg/ημέρα είναι συνολικά οι 3 εβδομάδες. Δοσολογίες ως και 4800 mg/ημέρα έχουν γίνει καλά ανεκτές σε μακρόχρονες ανοικτής επισημάνσης κλινικές μελέτες. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρείται σε τρεις εφάπαξ δόσεις και το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες για την πρόληψη εμφάνισης σπασμών.

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω

Η δόση έναρξης πρέπει να κυμαίνεται από 10 ως 15 mg/kg/ημέρα και η αποτελεσματική δόση επιτυγχάνεται με ανιούσα τιτλοποίηση σε διάστημα περίπου τριών ημερών. Η αποτελεσματική δόση της γκαμπαπεντίνης σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα είναι 25 ως 35 mg/kg/ημέρα. Δοσολογίες ως 50 mg/kg/ημέρα έχουν γίνει καλά ανεκτές σε μία μακροχρόνια κλινική μελέτη. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρείται σε τρεις εφάπαξ δόσεις και το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες.

Δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με γκαμπαπεντίνη. Ακόμα, η γκαμπαπεντίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα χωρίς ανησυχία για μεταβολή των συγκεντρώσεων της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα ή των συγκεντρώσεων των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Περιφερικός νευροπαθητικός πόνος

Ενήλικες

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με τιτλοποίηση της δόσης, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Εναλλακτικά, η δόση έναρξης είναι 900 mg/ημέρα χορηγούμενη σε τρεις ισομερώς διηρημένες

δόσεις. Στη συνέχεια, βάσει της ανταπόκρισης και ανεκτικότητας του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με προσαυξήσεις των 300 mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες έως τη μέγιστη δόση των 3600 mg/ημέρα. Βραδύτερη τιτλοποίηση της δοσολογίας της γκαμπαπεντίνης μπορεί να είναι κατάλληλη για μεμονωμένους ασθενείς. Ο ελάχιστος χρόνος για την επίτευξη της δόσης των 1800 mg/ημέρα είναι η μία εβδομάδα, για την επίτευξη της δόσης των 2400 mg/ημέρα είναι συνολικά οι 2 εβδομάδες, και για την επίτευξη της δόσης των 3600 mg/ημέρα είναι συνολικά οι 3 εβδομάδες.

Στην θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου, όπως η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και η μεθερπητική νευραλγία, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν εξεταστεί σε κλινικές μελέτες για περιόδους θεραπείας μεγαλύτερες των 5 μηνών. Εάν ένας ασθενής χρειάζεται να χορηγήσει φάρμακο για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου για διάστημα μεγαλύτερο από 5 μήνες, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει την κλινική κατάσταση του ασθενούς και να καθορίσει την ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία.

Οδηγία για όλες τις ενδείξεις

Σε ασθενείς με κακή γενική υγεία, δηλαδή, χαμηλό σωματικό βάρος, μετά από μεταμόσχευση οργάνου κ.τ.λ., η δόση πρέπει να τιτλοποιείται βραδύτερα, είτε με τη χρήση των μικρότερων περιεκτικοτήτων είτε με μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των αυξήσεων της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας λόγω φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλέπε Πίνακα 2). Η υπνηλία, το περιφερικό οίδημα και η εξασθένιση μπορεί να είναι πιο συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Τα καψάκια γκαμπαπεντίνης των 100 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τήρηση των συστάσεων δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Πίνακας 2	
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	
Κάθαρση Κρεατινίνης (mL/λεπτό)	Συνολική Ημερήσια Δόση ^α (mg/ημέρα)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^β -600
<15 ^γ	150 ^β -300

^α Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να χορηγείται σε τρεις διηρημένες δόσεις (TID). Μειωμένες δοσολογίες είναι για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 79 mL/λεπτό).

^β Η ημερήσια δόση των 150 mg προορίζεται για χορήγηση ως 300 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

^γ Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/λεπτό, η ημερησία δόση πρέπει να μειωθεί ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (π.χ., ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης των 7,5 mL/λεπτό πρέπει να λαμβάνουν το μισό της ημερήσιας δόσης που λαμβάνουν οι ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 mL/λεπτό).

Χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση

Για ανουρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση και οι οποίοι δεν έχουν λάβει ποτέ γκαμπαπεντίνη, συνιστάται δόση φόρτισης 300 ως 400 mg, έπειτα 200 έως 300 mg γκαμπαπεντίνης μετά από κάθε 4 ώρες αιμοδιύλισης. Τις ημέρες χωρίς αιμοδιύλιση, δεν πρέπει να γίνεται θεραπεία με γκαμπαπεντίνη.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η δόση συντήρησης γκαμπαπεντίνης πρέπει να βασίζεται στις συστάσεις δοσολογίας που παρατίθενται στον Πίνακα 2. Εκτός από τη δόση συντήρησης, συνιστάται μια επιπρόσθετη δόση 200 έως 300 mg μετά από κάθε 4ωρη θεραπεία αιμοδιύλισης.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή και το καψάκιο ή το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με επαρκή πρόσληψη υγρών (π.χ. ένα ποτήρι νερό).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και του φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με γκαμπαπεντίνη. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά τέτοιων αντιδράσεων, η γκαμπαπεντίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία (ανάλογα με την περίπτωση).

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει μια σοβαρή αντίδραση, όπως SJS, TEN ή DRESS με τη χρήση γκαμπαπεντίνης, δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με γκαμπαπεντίνη σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Αναφυλαξία

Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να προκαλέσει αναφυλαξία. Τα σημεία και συμπτώματα σε αναφερθείσες περιπτώσεις περιλάμβαναν: δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του λαιμού, και της γλώσσας, καθώς και υπόταση, που απαιτούν επείγουσα θεραπεία. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόπτουν την γκαμπαπεντίνη και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκαμπαπεντίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Σε περίπτωση αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς, πρέπει να εξετάζεται

η διακοπή της θεραπείας με γκαμπαπεντίνη.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει οξεία παγκρεατίτιδα υπό θεραπεία με γκαμπαπεντίνη, πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της γκαμπαπεντίνης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επιληπτικές κρίσεις

Παρόλο που δεν υπάρχουν ενδείξεις για επανεμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων με την γκαμπαπεντίνη, η απότομη απόσυρση των αντισπασμωδικών σε επιληπτικούς ασθενείς μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση status epilepticus (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, ορισμένοι ασθενείς μπορεί παρουσιάσουν αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων ή την έναρξη νέων τύπων επιληπτικών κρίσεων με την γκαμπαπεντίνη.

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά, προσπάθειες απόσυρσης των ταυτόχρονων αντιεπιληπτικών σε ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα του ενός αντιεπιληπτικά, προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη, έχουν μικρό ποσοστό επιτυχίας.

Η γκαμπαπεντίνη δεν θεωρείται αποτελεσματική έναντι των πρωτοπαθών γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων, όπως οι αφαιρέσεις, και μπορεί να επιδεινώσει αυτές τις επιληπτικές κρίσεις σε ορισμένους ασθενείς. Επομένως, η γκαμπαπεντίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μικτές επιληπτικές κρίσεις, συμπεριλαμβανομένων των αφαιρέσεων.

Η θεραπεία με γκαμπαπεντίνη έχει συσχετιστεί με ζάλη και υπνηλία, οι οποίες θα μπορούσαν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίου τραυματισμού (πτώση). Έχουν επίσης υπάρξει αναφορές σύγχυσης, απώλειας συνείδησης και επηρεασμένης διανοητικής κατάστασης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής.

Ταυτόχρονη χρήση με οπιοειδή και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ

Οι ασθενείς που χρήζουν ταυτόχρονης θεραπείας με κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία καταστολής του ΚΝΣ, όπως υπνηλία, καταστολή, και αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν γκαμπαπεντίνη και μορφίνη ταυτόχρονα μπορεί να παρουσιάσουν αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης. Η δόση της γκαμπαπεντίνης, ή η ταυτόχρονη θεραπεία με κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών, θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση γκαμπαπεντίνης ταυτόχρονα με οπιοειδή, λόγω του κινδύνου καταστολής του ΚΝΣ. Σε μια εμφωλεασμένη μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων, με βάση τον πληθυσμό, σε χρήστες οπιοειδών, η συγχορήγηση οπιοειδών και γκαμπαπεντίνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου που σχετίζεται με οπιοειδή συγκριτικά με τη συνταγογράφηση μόνο οπιοειδών (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [adjusted odds ratio, aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 έως 1,88, $p < 0,001$]).

Αναπνευστική καταστολή

Η γκαμπαπεντίνη έχει συσχετιστεί με σοβαρή αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς με κατεσταλμένη αναπνευστική λειτουργία, αναπνευστική ή νευρολογική νόσο, νεφρική δυσλειτουργία, ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών του ΚΝΣ καθώς και οι ηλικιωμένοι, ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας. Μπορεί να είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν έχουν διεξαχθεί συστηματικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με την γκαμπαπεντίνη. Σε μία διπλά-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, παρουσιάστηκαν υπνηλία, περιφερικό οίδημα και εξασθένιση σε ένα κάπως υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, απ' ό,τι σε νεότερους ασθενείς. Εκτός από τα ευρήματα αυτά, κλινικές έρευνες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν υποδεικνύουν προφίλ ανεπιθύμητων συμβαμάτων διαφορετικό από αυτό που παρατηρήθηκε σε νεότερους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι επιδράσεις της μακροχρόνιας (μεγαλύτερης των 36 εβδομάδων) θεραπείας με γκαμπαπεντίνη στη μάθηση, τη νοημοσύνη, και την ανάπτυξη στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Τα οφέλη της παρατεταμένης θεραπείας πρέπει επομένως πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων μιας τέτοιας θεραπείας.

Πιθανότητα κακής χρήσης, κατάχρησης και εξάρτησης

Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να προκαλέσει φαρμακευτική εξάρτηση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε θεραπευτικές δόσεις. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάχρησης και κακής χρήσης. Οι ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κακή χρήση, κατάχρηση και εξάρτηση από την γκαμπαπεντίνη, και η γκαμπαπεντίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Πριν από τη συνταγογράφηση γκαμπαπεντίνης, θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά ο κίνδυνος κακής χρήσης, κατάχρησης ή εξάρτησης για τον ασθενή.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γκαμπαπεντίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα κακής χρήσης, κατάχρησης ή εξάρτησης από την γκαμπαπεντίνη, όπως ανάπτυξη ανοχής, κλιμάκωση της δόσης και συμπεριφορά αναζήτησης φαρμάκου.

Συμπτώματα απόσυρσης

Μετά τη διακοπή βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με γκαμπαπεντίνη, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα απόσυρσης. Συμπτώματα απόσυρσης μπορεί να εμφανιστούν σύντομα μετά τη διακοπή, συνήθως εντός 48 ωρών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλαμβάνουν άγχος, αϋπνία, ναυτία, άλγη, εφίδρωση, τρόμο, κεφαλαλγία, κατάθλιψη, αίσθηση μη φυσιολογική, ζάλη, και αίσθημα κακουχίας. Η εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης μετά τη διακοπή της γκαμπαπεντίνης ενδέχεται να υποδηλώνει φαρμακευτική εξάρτηση (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με αυτό κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν πρέπει να διακοπεί η γκαμπαπεντίνη, συνιστάται αυτό να γίνεται σταδιακά επί τουλάχιστον 1 εβδομάδα ανεξάρτητα από την ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Μπορεί να ληφθούν ψευδώς θετικές ενδείξεις στον ημιποσοτικό προσδιορισμό της ολικής πρωτεΐνης ούρων από τις δοκιμασίες με ταινία. Επομένως, συνιστάται η επαλήθευση ενός τέτοιου θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας με ταινία, με μεθόδους βασισμένες σε μια διαφορετική αναλυτική αρχή, όπως η μέθοδος Biuret, ο θολοσιμετρικός προσδιορισμός ή η μέθοδος δέσμωσης χρωστικής, ή να χρησιμοποιηθούν αυτές οι εναλλακτικές μέθοδοι εξ' αρχής.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Τα σκληρά καψάκια Neurontin περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα σκληρά καψάκια Neurontin 100 mg, 300 mg και 400 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο. Οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο μπορούν να ενημερωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπάρχουν αυθόρμητες και βιβλιογραφικές αναφορές περιστατικών αναπνευστικής καταστολής, καταστολής, και θανάτου που σχετίζονται με την γκαμπαπεντίνη κατά τη συγχορήγηση με κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών. Σε ορισμένες από αυτές τις αναφορές, οι συγγραφείς θεώρησαν ότι ο συνδυασμός της γκαμπαπεντίνης με οπιοειδή αποτελεί ιδιαίτερη ανησυχία σε ευπαθείς ασθενείς, σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη αναπνευστική νόσο, με πολυφαρμακία, και σε ασθενείς με διαταραχές κατάχρησης ουσιών.

Σε μια μελέτη που περιλάμβανε υγιείς εθελοντές (N=12), όταν χορηγήθηκε ένα καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης μορφίνης 60 mg 2 ώρες πριν από ένα καψάκιο γκαμπαπεντίνης 600 mg, η μέση επιφάνεια κάτω από τη καμπύλη (mean AUC) της γκαμπαπεντίνης αυξήθηκε κατά 44% συγκριτικά με την γκαμπαπεντίνη που χορηγήθηκε χωρίς μορφίνη. Επομένως, οι ασθενείς που χρήζουν ταυτόχρονης θεραπείας με οπιοειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία καταστολής του ΚΝΣ, όπως υπνηλία, καταστολή και αναπνευστική καταστολή, και η δόση της γκαμπαπεντίνης ή του οπιοειδούς θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της γκαμπαπεντίνης και της φαινοβαρβιτάλης, της φαινοτοΐνης, του βαλπροϊκού οξέος, ή της καρβαμαζεπίνης.

Η φαρμακοκινητική της γκαμπαπεντίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με επιληψία που λαμβάνουν αυτούς τους αντιεπιληπτικούς παράγοντες.

Η συγχορήγηση της γκαμπαπεντίνης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν νορεθινδρόνη και/ή αιθινυλοιστραδιόλη, δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης οποιουδήποτε συστατικού.

Η συγχορήγηση της γκαμπαπεντίνης με αντιόξινα φάρμακα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της γκαμπαπεντίνης έως 24%. Η γκαμπαπεντίνη συνιστάται να λαμβάνεται το νωρίτερο δύο ώρες μετά τη χορήγηση των αντιόξινων.

Η νεφρική απέκκριση της γκαμπαπεντίνης δεν μεταβάλλεται από την προβενεσίδη.

Μία μικρή μείωση στη νεφρική απέκκριση της γκαμπαπεντίνης που παρατηρείται όταν συγχορηγείται με τη σιμετιδίνη δεν αναμένεται να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται γενικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (Antiepileptic Drugs (AEDs))

Συμβουλές ειδικών σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο στο έμβρυο που προκαλείται τόσο από επιληπτικές κρίσεις όσο και από αντιεπιληπτική θεραπεία πρέπει να δίνονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, και ιδιαίτερα σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες και σε γυναίκες που είναι έγκυες. Η ανάγκη για αντιεπιληπτική θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για επιληψία, δεν θα πρέπει να γίνεται αιφνίδια διακοπή της αντιεπιληπτικής θεραπείας, καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, γεγονός που θα μπορούσε να έχει σοβαρές συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Η μονοθεραπεία θα πρέπει να προτιμάται όποτε είναι δυνατόν, διότι η θεραπεία με πολλαπλά αντιεπιληπτικά φάρμακα θα μπορούσε να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο

συγγενών δυσπλασιών από ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την γκαμπαπεντίνη

Η γκαμπαπεντίνη διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα.

Δεδομένα από μία Σκανδιναβική μελέτη παρατήρησης σε πάνω από 1700 κύσεις που εκτέθηκαν σε γκαμπαπεντίνη στο πρώτο τρίμηνο δεν έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο μειζόνων συγγενών δυσπλασιών μεταξύ των παιδιών που εκτέθηκαν σε γκαμπαπεντίνη συγκριτικά με παιδιά που δεν είχαν εκτεθεί και συγκριτικά με παιδιά που είχαν εκτεθεί σε πρεγκαμπαλίνη, λαμοτριγίνη και πρεγκαμπαλίνη ή λαμοτριγίνη. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που εκτέθηκαν σε γκαμπαπεντίνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Υπήρξαν περιορισμένες για υψηλότερο κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης και πρόωρου τοκετού, αλλά όχι θνησιγένειας, μικρού μεγέθους για την ηλικία κύησης, χαμηλής βαθμολογίας με βάση την κλίμακα Apgar στα 5 λεπτά και μικροκεφαλίας σε νεογέννητα γυναικών που είχαν εκτεθεί σε γκαμπαπεντίνη.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης εάν είναι κλινικώς απαραίτητο.

Έχει αναφερθεί σύνδρομο απόσυρσης νεογνού σε νεογέννητα που εκτέθηκαν ενδομητρίως στην γκαμπαπεντίνη. Η ταυτόχρονη έκθεση σε γκαμπαπεντίνη και οπιοειδή κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου απόσυρσης νεογνού. Τα νεογέννητα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Η γκαμπαπεντίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή η επίδραση στο βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η γκαμπαπεντίνη χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα. Η γκαμπαπεντίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχει επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η γκαμπαπεντίνη δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσει νωθρότητα, ζάλη ή άλλα σχετικά συμπτώματα. Ακόμη και αν ήταν μόνο ήπιου ή μέτριου βαθμού, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι δυνητικά επικίνδυνες σε ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας και μετά την αύξηση της δόσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν στην επιληψία (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία) και τον νευροπαθητικό πόνο παρατίθενται σε έναν ενιαίο κατάλογο παρακάτω ανά κατηγορία και συχνότητα πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Όπου μια ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε

σε διαφορετικές συχνότητες σε κλινικές μελέτες, καταχωρήθηκε στην υψηλότερη συχνότητα που αναφέρθηκε.

Στον ακόλουθο πίνακα περιλαμβάνονται επιπρόσθετες ενέργειες σε πλάγια γραμματοσειρά, που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ Συχνές	ιογενής λοίμωξη
Συχνές	πνευμονία, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη, μέση ωτίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	λευκοπενία
Μη γνωστές	θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση)
Μη γνωστές	σύνδρομο υπερευαισθησίας (μία συστηματική αντίδραση με ποικίλες εκδηλώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, εξάνθημα, ηπατίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία, και μερικές φορές άλλα σημεία και συμπτώματα), αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	ανορεξία, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές	υπεργλυκαιμία (παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διαβήτη)
Σπάνιες	υπογλυκαιμία (παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διαβήτη)
Μη γνωστές	υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	εχθρικότητα, σύγχυση και συναισθηματική αστάθεια, κατάθλιψη, άγχος, νευρικότητα, μη φυσιολογική σκέψη
Όχι συχνές	διέγερση
Μη γνωστές	αυτοκτονικός ιδεασμός, ψευδαισθήσεις, φαρμακευτική εξάρτηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ Συχνές	υπνηλία, ζάλη, αταξία
Συχνές	σπασμοί, υπερκινησίες, δυσαρθρία, αμνησία, τρόμος, αϋπνία, κεφαλαλγία, αισθήματα, όπως παραισθησία, υπαισθησία, μη φυσιολογικός συντονισμός, νυσταγμός, αυξημένα, μειωμένα, ή απουσιάζοντα αντανακλαστικά
Όχι συχνές	υποκινησία, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση
Σπάνιες	απώλεια συνείδησης
Μη γνωστές	άλλες διαταραχές της κινητικότητας (π.χ. χοραιοαθέτωση, δυσκινησία, δυστονία)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	οπτικές διαταραχές, όπως αμβλυωπία, διπλωπία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	ίλιγγος
Μη γνωστές	εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπέρταση, αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	δύσπνοια, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, βήχας, ρινίτιδα
Σπάνιες	αναπνευστική καταστολή

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές έμετος, ναυτία, οδοντικές ανωμαλίες, ουλίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία ή ξηρότητα του λαιμού, μετεωρισμός

Όχι συχνές δυσφαγία

Μη γνωστές παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές ηπατίτιδα, ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές οίδημα προσώπου, πορφύρα που πολύ συχνά περιγράφεται ως μώλωπες που απορρέουν από σωματικό τραύμα, εξάνθημα, κνησμός, ακμή

Μη γνωστές σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στην πλάτη, συσπάσεις

Μη γνωστές ραβδομυόλυση, μυόκλονος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ακράτεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές ανικανότητα

Μη γνωστές υπερτροφία μαστού, γυναιкомаστία, σεξουαλική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στη σεξουαλική επιθυμία, διαταραχών εκσπερμάτισης και ανοργασμίας)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ Συχνές κόπωση, πυρετός

Συχνές περιφερικό οίδημα, βάδισμα μη φυσιολογικό, εξασθένιση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, γριπώδες σύνδρομο

Όχι συχνές γενικευμένο οίδημα

Μη γνωστές αντιδράσεις λόγω απόσυρσης*, θωρακικός πόνος. Έχουν αναφερθεί αιφνίδιοι ανεξήγητοι θάνατοι για τους οποίους δεν έχει διαπιστωθεί αιτιώδης σχέση με τη θεραπεία με γκαμπαπεντίνη

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές λευκοκύτταρα (αριθμός λευκοκυττάρων) μειωμένα, αύξηση σωματικού βάρους

Όχι συχνές αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας SGOT (AST), SGPT (ALT) και χολερυθρίνης

Μη γνωστές κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Συχνές τυχαίος τραυματισμός, κάταγμα, εκδορά

Όχι συχνές πτώση

*Μετά τη διακοπή της βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με γκαμπαπεντίνη, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα απόσυρσης. Συμπτώματα απόσυρσης μπορεί να εμφανιστούν σύντομα μετά τη διακοπή, συνήθως εντός 48 ωρών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλαμβάνουν άγχος, αϋπνία, ναυτία, άλγη, εφίδρωση, τρόμο, κεφαλαλγία, κατάθλιψη, αίσθηση μη φυσιολογική, ζάλη, και αίσθημα κακουχίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Η εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης μετά τη διακοπή της γκαμπαπεντίνης ενδέχεται να υποδηλώνει φαρμακευτική εξάρτηση (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με αυτό κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν πρέπει να διακοπεί η γκαμπαπεντίνη, συνιστάται αυτό να γίνεται σταδιακά επί τουλάχιστον 1 εβδομάδα ανεξάρτητα από την ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπό θεραπεία με γκαμπαπεντίνη αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Η αιτιότητα με την γκαμπαπεντίνη δεν είναι σαφής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, έχει αναφερθεί μυοπάθεια με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης.

Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, μέση ωτίτιδα, σπασμοί και βρογχίτιδα αναφέρθηκαν μόνο σε κλινικές μελέτες σε παιδιά. Επιπροσθέτως, σε κλινικές μελέτες σε παιδιά, αναφέρθηκαν συχνά επιθετική συμπεριφορά και υπερκινησίες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει παρατηρηθεί οξεία, απειλητική για τη ζωή τοξικότητα με υπερδοσολογία της γκαμπαπεντίνης έως και τα 49 g. Τα συμπτώματα από υπερδοσολογία περιλάμβαναν ζάλη, διπλωπία, κακή άρθρωση, νωθρότητα, απώλεια συνείδησης, λήθαργο και ήπια διάρροια. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως με υποστηρικτική φροντίδα. Η μειωμένη απορρόφηση της γκαμπαπεντίνης σε υψηλότερες δόσεις μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση του φαρμάκου κατά τη στιγμή της υπερδοσολογίας και, ως εκ τούτου, να ελαχιστοποιήσει την τοξικότητα από την υπερδοσολογία.

Υπερδοσολογία της γκαμπαπεντίνης, ιδίως σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές αγωγές κατασταλτικές του ΚΝΣ, μπορούν να οδηγήσουν σε κώμα.

Αν και η γκαμπαπεντίνη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση, βάσει της προηγούμενης εμπειρίας, κάτι τέτοιο συνήθως δεν απαιτείται. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να ενδείκνυται η αιμοδιύλιση.

Δεν εντοπίστηκε από του στόματος θανατηφόρα δόση της γκαμπαπεντίνης σε ποντικούς και αρουραίους που έλαβαν δόσεις έως και 8000 mg/kg. Σημεία οξείας τοξικότητας σε ζώα περιλάμβαναν αταξία, εργώδη αναπνοή, πτώση, υποδραστηριότητα, ή διέγερση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντισπασμωδικά, Κωδικός ATC: N02BF01

Μηχανισμός δράσης

Η γκαμπαπεντίνη εισέρχεται εύκολα στον εγκέφαλο και προλαμβάνει τις επιληπτικές κρίσεις σε έναν αριθμό ζωικών μοντέλων επιληψίας. Η γκαμπαπεντίνη δεν έχει συγγένεια ούτε με τον GABAA ούτε με τον GABAB υποδοχέα ούτε μεταβάλλει τον μεταβολισμό του GABA. Δεν συνδέεται με άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου και δεν αλληλεπιδρά με τους διαύλους νατρίου. Η γκαμπαπεντίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια στην α2δ (άλφα-2-δέλτα) υπομονάδα των τασσεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου και υποστηρίζεται ότι η σύνδεση με την α2δ υπομονάδα

μπορεί να εμπλέκεται στις αντιεπιληπτικές επιδράσεις της γκαμπαπεντίνης στα ζώα. Το ευρύ φάσμα δοκιμών δεν υποδηλώνει άλλους στόχους του φαρμάκου εκτός από την α2δ υπομονάδα.

Στοιχεία από διάφορα προκλινικά μοντέλα δείχνουν ότι η φαρμακολογική δράση της γκαμπαπεντίνης μπορεί να διαμεσολαβείται με σύνδεση στην α2δ υπομονάδα μέσω μείωσης της απελευθέρωσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών σε περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε μια τέτοια δράση μπορεί να οφείλεται η αντιεπιληπτική δράση της γκαμπαπεντίνης. Η συνάφεια αυτών των δράσεων της γκαμπαπεντίνης με τις αντισπασμωδικές επιδράσεις στον άνθρωπο δεν έχει ακόμα καθοριστεί.

Η γκαμπαπεντίνη παρουσιάζει επίσης αποτελεσματικότητα σε διάφορα προκλινικά ζωικά μοντέλα άλγους. Η ειδική σύνδεση της γκαμπαπεντίνης στην α2δ υπομονάδα φέρεται να οδηγεί σε αρκετές διαφορετικές δράσεις που μπορεί να ευθύνονται για την αναλγητική δράση σε ζωικά μοντέλα. Οι αναλγητικές δράσεις της γκαμπαπεντίνης μπορεί να εμφανιστούν στο νωτιαίο μυελό, καθώς και στα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου μέσω αλληλεπιδράσεων με τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου. Η συνάφεια αυτών των προκλινικών ιδιοτήτων με την κλινική δράση στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μία κλινική δοκιμή συμπληρωματικής θεραπείας των εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς, με εύρος ηλικίας από 3 ως 12 ετών, κατέδειξαν μία αριθμητική, αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ποσοστό ανταποκριθέντων κατά 50% υπέρ της ομάδας γκαμπαπεντίνης σε σύγκριση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Επιπρόσθετες μεταγενέστερες αναλύσεις των ποσοστών ανταποκριθέντων ανά ηλικία δεν αποκάλυψαν στατιστικά σημαντική επίδραση της ηλικίας, είτε ως συνεχής είτε ως κατηγορική μεταβλητή (ηλικιακές ομάδες 3-5 και 6-12 ετών). Τα δεδομένα από αυτή την επιπρόσθετη μεταγενέστερη ανάλυση συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Ανταπόκριση ($\geq 50\%$ Βελτίωση) ανά Θεραπεία και Ηλικία MITT* Πληθυσμός			
Ηλικιακή Κατηγορία	Εικονικό φάρμακο	Γκαμπαπεντίνη	Τιμή P
< 6 Ετών	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 έως 12 Ετών	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Ο τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας ορίστηκε ως όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης και είχαν επίσης διαθέσιμα αξιολογήσιμα ημερολόγια επιληπτικών κρίσεων για 28 ημέρες κατά τη διάρκεια τόσο των αρχικών όσο και των διπλά-τυφλών φάσεων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα παρατηρούνται εντός 2-3 ωρών. Η βιοδιαθεσιμότητα της γκαμπαπεντίνης (κλάσμα της δόσης που απορροφάται) τείνει να μειώνεται με την αύξηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός καψακίου 300 mg είναι περίπου 60%. Η τροφή, συμπεριλαμβανομένης μιας δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά, δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της γκαμπαπεντίνης.

Η φαρμακοκινητική της γκαμπαπεντίνης δεν επηρεάζεται από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Παρόλο που σε κλινικές μελέτες οι συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα ήταν γενικώς μεταξύ 2 $\mu\text{g/mL}$ και 20 $\mu\text{g/mL}$, οι συγκεντρώσεις αυτές δεν ήταν προγνωστικές για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δίδονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ (%CV) ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗΣ ΚΑΘΕ ΟΚΤΩ ΩΡΕΣ			
Φαρμακοκινητική	300 mg	400 mg	800 mg

παράμετρος	(N=7)		(N=14)		(N=14)	
	Μέσος Όρος	%CV	Μέσος Όρος	%CV	Μέσος Όρος	%CV
C _{max} (µg/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (ώρες)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (ώρες)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg•hr/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ΜΔ	(ΜΔ)	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση

t_{max} = Χρόνος για τη C_{max}

T1/2 = Χρόνος ημίσειας ζωής

AUC(0-8) = Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου σε σταθεροποιημένη κατάσταση από το χρόνο 0 ως 8 ώρες μετά τη δόση

Ae% = Ποσοστό της δόσης που απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα από το χρόνο 0 ως 8 ώρες μετά τη δόση

ΜΔ = Μη διαθέσιμος

Κατανομή

Η γκαμπαπεντίνη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει όγκο κατανομής ίσο με 57,7 λίτρα. Σε ασθενείς με επιληψία, οι συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) είναι περίπου 20% των αντίστοιχων ελάχιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η γκαμπαπεντίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα των γυναικών που θηλάζουν.

Βιομετασχηματισμός

Δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό της γκαμπαπεντίνης στους ανθρώπους. Η γκαμπαπεντίνη δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα οξειδάσης μικτής λειτουργίας που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων.

Αποβολή

Η γκαμπαπεντίνη αποβάλλεται αμετάβλητη αποκλειστικώς με νεφρική απέκκριση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της γκαμπαπεντίνης είναι ανεξάρτητος από τη δόση και κατά μέσο όρο 5 έως 7 ώρες.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, και σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η κάθαρση της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα μειώνεται. Η σταθερά ρυθμού αποβολής της γκαμπαπεντίνης, η κάθαρση πλάσματος, και η νεφρική κάθαρση είναι ευθέως ανάλογες της κάθαρσης κρεατινίνης.

Η γκαμπαπεντίνη απομακρύνεται από το πλάσμα με αιμοδιύλιση. Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της γκαμπαπεντίνης σε παιδιά προσδιορίστηκε σε 50 υγιή άτομα ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 12 ετών. Γενικά, οι συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα σε παιδιά ηλικίας > 5 ετών είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων όταν τους χορηγείται δόση σε mg/kg. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 24 υγιείς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 48 μηνών, έχει παρατηρηθεί μία περίπου 30% χαμηλότερη έκθεση (AUC), χαμηλότερη C_{max} και υψηλότερη κάθαρση ανά σωματικό βάρος σε σύγκριση με τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν αναφερθεί σε παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα της γκαμπαπεντίνης (κλάσμα της δόσης που απορροφάται) μειώνεται με την αύξηση της δόσης, γεγονός που προσδίδει μη-γραμμικότητα στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που περιλαμβάνουν την παράμετρο βιοδιαθεσιμότητας (F) π.χ. Ae%, CL/F, Vd/F. Η φαρμακοκινητική της αποβολής (φαρμακοκινητικές παράμετροι που δεν περιλαμβάνουν την F, όπως η CLr και ο T1/2) περιγράφεται καλύτερα δια της γραμμικής φαρμακοκινητικής. Οι συγκεντρώσεις της γκαμπαπεντίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι προβλέψιμες από τα δεδομένα προερχόμενα από μελέτες εφάπαξ δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Η γκαμπαπεντίνη χορηγήθηκε στη διατροφή σε ποντικούς σε δόσεις των 200, 600, και 2000 mg/kg/ημέρα και σε αρουραίους σε δόσεις 250, 1000, και 2000 mg/kg/ημέρα επί δύο έτη. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων των λοβιοειδών κυττάρων στο πάγκρεας μόνο στους αρσενικούς αρουραίους και στην υψηλότερη δόση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα σε αρουραίους που έλαβαν 2000 mg/kg/ημέρα είναι 10 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ανθρώπους που έλαβαν 3600 mg/ημέρα. Οι όγκοι των λοβιοειδών κυττάρων του παγκρέατος αρσενικών αρουραίων είναι χαμηλής κακοήθειας, δεν επηρεάζουν την επιβίωση, δεν κάνουν μεταστάσεις ή δεν επεκτείνονται σε γειτονικούς ιστούς, και ομοιάζαν με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ομάδες ελέγχου που μελετήθηκαν ταυτόχρονα. Η συνάφεια μεταξύ των όγκων αυτών των λοβιοειδών κυττάρων του παγκρέατος σε αρσενικούς αρουραίους και του κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο δεν είναι σαφής.

Μεταλλαξιogenese

Η γκαμπαπεντίνη δεν επέδειξε γονοτοξικό δυναμικό. Δεν ήταν μεταλλαξιogenos σε *in vitro* πρότυπες δοκιμασίες όπου χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών. Η γκαμπαπεντίνη δεν προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* ή *in vivo*, και δεν προκάλεσε τον σχηματισμό μικροπυρήνων στο μυελό των οστών σε hamsters.

Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγή σε αρουραίους σε δόσεις έως 2000 mg/kg (περίπου πέντε φορές τη μέγιστη ημερήσια ανθρώπινη δόση σε mg/m² επιφάνειας σώματος).

Τερατογένεση

Η γκαμπαπεντίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών, σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου, στους απογόνους ποντικών, αρουραίων, ή κουνελιών σε δόσεις έως 50, 30 ή 25 φορές, αντίστοιχα, η ημερήσια δόση για τον άνθρωπο των 3600 mg (4,5 ή 8 φορές, αντίστοιχα, η ημερήσια ανθρώπινη δόση, υπολογισμένη σε mg/m²).

Η γκαμπαπεντίνη προκάλεσε καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου, των σπονδύλων, των πρόσθιων, και οπισθίων άκρων σε τρωκτικά, ενδεικτική της καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι επιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν όταν ποντίκια σε κατάσταση κύησης έλαβαν από του στόματος δόσεις 1000 ή 3000 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, καθώς και σε αρουραίους που έλαβαν 2000 mg/kg πριν από και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Οι δόσεις αυτές είναι περίπου 1 έως 5 φορές η ανθρώπινη δόση των 3600 mg, υπολογισμένη σε mg/m².

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε ποντίκια σε κατάσταση κύησης που έλαβαν 500 mg/kg/ημέρα (περίπου 1/2 της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης, υπολογισμένο σε mg/m²).

Σε αρουραίους που έλαβαν 2000 mg/kg ημέρα σε μελέτη γονιμότητας και γενικής αναπαραγωγής, 1500 mg/kg/ημέρα σε μελέτη τερατογένεσης, και 500, 1000, και 2000 mg/kg/ημέρα σε περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υδροουρητήρα και/ή υδρονέφρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη, αλλά συσχετίστηκαν με καθυστερημένη ανάπτυξη. Οι δόσεις αυτές είναι επίσης 1 έως 5 φορές η ανθρώπινη δόση των 3600 mg/kg, υπολογισμένη σε mg/m².

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε κουνέλια, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης απώλειας εμβρύων μετά την εμφύτευση σε κουνέλια σε κατάσταση κύησης που έλαβαν 60, 300, και 1500 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Οι δόσεις αυτές είναι περίπου 0,3 έως 8 φορές η ημερήσια ανθρώπινη δόση των 3600 mg/kg, υπολογισμένη σε mg/m². Τα περιθώρια ασφαλείας είναι ανεπαρκή για να αποκλειστεί ο κίνδυνος αυτών των επιδράσεων στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα: λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου και τάλκης.

Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, ύδωρ κεκαθαμένο και νάτριο λαουρυλοθειικό.

Τα σκληρά καψάκια 300 mg περιέχουν τις χρωστικές E171 (τιτανίου διοξείδιο) και E172 (σιδήρου οξείδιο κίτρινο) και τα σκληρά καψάκια 400 mg περιέχουν τις χρωστικές E171 (τιτανίου διοξείδιο) και E172 (σιδήρου οξείδιο κόκκινο).

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιείται σε όλα τα σκληρά καψάκια περιέχει κόμμεα λάκκας, E171 (τιτανίου διοξείδιο) και E132 (άλας αργιλίου ινδικοκαρμινίου).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/PVDC/φύλλο αλουμινίου
Διατίθενται σε συσκευασίες των 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatrix Hellas Ltd,

Λ. Μεσογείων 253-255,
154 51 Ν. Ψυχικό,
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 2100 100 002

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ.: +357 22863100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ
Neurontin 300 mg: 26441/9-4-2009
Neurontin 400 mg: 26442/9-4-2009

ΚΥΠΡΟΣ
Neurontin 300 mg: 17445
Neurontin 400 mg: 17446

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Απριλίου 1995
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Απριλίου 2009

ΚΥΠΡΟΣ
Neurontin 300 mg:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Φεβρουαρίου 2010
Neurontin 400 mg:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

NEURONTIN - οδηγίες από το THERAPIA.GR