

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabagamma 100; 100 mg, kapsułki twarde

Gabagamma 300; 300 mg, kapsułki twarde

Gabagamma 400; 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 100 mg gabapentyny (*Gabapentinum*)

Każda kapsułka twarda 300 mg zawiera 300 mg gabapentyny (*Gabapentinum*)

Każda kapsułka twarda 400 mg zawiera 400 mg gabapentyny (*Gabapentinum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 22,5 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda 300 mg zawiera 67,5 mg laktozy bezwodnej.

Każda kapsułka twarda 400 mg zawiera 90 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Gabagamma 100 mg: twarda żelatynowa kapsułka z nieprzezroczystą, białą częścią dolną i wieczkiem.

Gabagamma 300 mg: twarda żelatynowa kapsułka z nieprzezroczystą, żółtą częścią dolną i wieczkiem.

Gabagamma 400 mg: twarda żelatynowa kapsułka z nieprzezroczystą, pomarańczową częścią dolną i wieczkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna wskazana jest w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1)

Gabapentyna wskazana jest w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Gabapentyna wskazana jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego np. bolesna neuropatia cukrzycowa, czy nerwoból po przebytym 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 zalecany jest u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia. Instrukcje dotyczące dawkowania dla dzieci poniżej 12 roku życia podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego 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 leczenia

Zgodnie z najnowszą praktyką kliniczną, jeśli leczenie gabapentyną musi być przerwane, zaleca się stopniowe odstawianie w czasie minimum 1 tygodnia, niezależnie od wskazania.

Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długookresowej terapii. Dawkowanie ustalane jest przez lekarza prowadzącego w zależności od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg na dobę. Terapia może być rozpoczęta od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub poprzez podanie 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji pacjenta na lek, dawkę można zwiększać o 300 mg na dobę co 2 – 3 dni, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 3600 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg na dobę to 1 tydzień; dawki 2400 mg na dobę to 2 tygodnie, a dawki 3600 mg na dobę to 3 tygodnie. Dawkowanie do 4800 mg na dobę było dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy pojedyncze dawki, a maksymalny czas między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, aby zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze.

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg na dobę, a dawka skuteczna osiągnięta jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około 3 dni. Skuteczna dawka gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi od 24 do 35 mg/kg na dobę. Dawkowanie do 50 mg/kg na dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, a maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien przekraczać 12 godzin.

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

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Terapię można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Alternatywnie, leczenie może być rozpoczęte od podania 900 mg na dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji pacjenta na lek, dawkę można zwiększać o 300 mg na dobę co 2 do 3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być

wskazane wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas osiągnięcia dawki 1800 mg na dobę to 1 tydzień, dawki 2400 mg na dobę to 2 tygodnie, a dawki 3600 mg na dobę to 3 tygodnie.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent będzie wymagał podawania leku przez okres dłuższy niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność dalszego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań

U pacjentów w złym stanie ogólnym, np. z małą masą ciała, po przeszczepie itd., dawkę należy zwiększać wolniej, albo stosując mniejsze dawki, albo zwiększając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia)

Osoby w podeszłym wieku mogą wymagać modyfikacji dawki z powodu pogarszającej się z wiekiem czynności nerek (patrz Tabela 2) . Senność, obrzęki obwodowe i astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Dostosowanie dawki zalecane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie jest opisane w Tabeli 2. Gabapentynę 100 mg kapsułki twarde można stosować zgodnie z następującym dawkowaniem u pacjentów z niewydolnością nerek.

Tabela 2	
Dawka gabapentyny u dorosłych w zależności od czynności nerek	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobową ^a (mg na 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. Zmniejszenie dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 ml/min)

^b Dawkę dobową 150 mg należy podawać jako dawkę 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 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, dawka podtrzymująca powinna być oparta na zaleceniach zawartych w tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

Sposób podania

Podanie doustne.

Gabapentyna może być przyjmowana podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Kapsułka powinna być połknięta w całości z wystarczającą 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

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe włączając gabapentynę występowały ciężkie, zagrażające życiu układowe reakcje nadwrażliwości jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.8).

Należy zwrócić uwagę, że wczesne objawy nadwrażliwości jak gorączka lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych mogą występować nawet bez wyraźnej wysypki. Jeśli wystąpią takie objawy, należy bezzwłocznie ocenić stan pacjenta. Jeśli nie można ustalić innej etiologii tych objawów, należy przerwać stosowanie gabapentyny.

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 (patrz punkt 4.8.)

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania gabapentyny.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów

(oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Ostre zapalenie trzustki

Jeżeli w trakcie stosowania gabapentyny rozwinie się ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć przerwanie stosowania gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Drgawki

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

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, próby odstawienia dodatkowych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów opornych na terapię, u których stosowany jest więcej niż jeden lek przeciwpadaczkowy, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczną w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości i może u niektórych pacjentów nasilać te objawy. W związku z tym u pacjentów z napadami mieszanymi, włączając napady nieświadomości, gabapentyna powinna być stosowana ostrożnie.

Zawroty głowy, senność, utrata świadomości, stan splątania i zaburzenia umysłowe

Stosowanie gabapentyny związane jest z występowaniem zawrotów głowy i senności, co może zwiększyć ryzyko powstawania przypadkowych urazów (upadki) u osób w podeszłym wieku. W badaniach postmarketingowych odnotowano przypadki utraty świadomości, stanu splątania i zaburzeń umysłowych. W związku z tym należy uprzedzić pacjentów, aby zachowali odpowiednią ostrożność dopóki nie zaznajomią się z działaniem tego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie z opioidami

Pacjenci, którzy wymagają jednoczesnego stosowania opioidów powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego jak senność, uspokojenie i depresja oddechowa. U pacjentów przyjmujących jednocześnie gabapentynę i morfinę, może wystąpić zwiększenie stężenia gabapentyny. Należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub opioidów (patrz punkt 4.5).

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.

Stosowanie u pacjentów starszych (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 zdarzeń niepożądanych różnił się od 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.

Nadużywanie i uzależnienie

W bazie danych z badań postmarketingowych są zapisane przypadki nadużywania i uzależnienia. Należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący ewentualnego nadużywania przez pacjenta leków w przeszłości oraz prowadzić obserwację pod kątem możliwych objawów nadużywania gabapentyny np. zachowań wskazujących na poszukiwanie leku, zwiększania dawki, rozwoju tolerancji na lek.

Badania laboratoryjne

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

Produkt leczniczy Gabagama zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją doniesienia o depresji oddechowej i (lub) uspokojeniu polekowym związanymi ze stosowaniem gabapentyny i opioidów. Niektórzy autorzy uważają, że dotyczy to w szczególności skojarzenia gabapentyny i opioidów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

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 leczenia opioidami należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie 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 leki przeciwpadaczkowe jest podobna.

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

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się więc przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku zobojętniającego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, obserwowane 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 stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych jest 2 - 3 razy większe. Do najczęściej występujących zalicza się rozszczep wargi, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych aniżeli monoterapia, w związku z tym bardzo istotne jest zastosowanie monoterapii zawsze wtedy, kiedy jest to możliwe. Kobietom, które mogą zajść w ciążę lub są w wieku rozrodczym należy udzielić specjalistycznej porady oraz powtórnie rozpatrzyć konieczność leczenia przeciwpadaczkowego w przypadku planowania ciąży. Nie wolno nagle przerywać leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki jak i dziecka. Opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką obserwowano rzadko. Nie jest możliwe ustalenie, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką matki, czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Zagrożenie związane ze stosowaniem gabapentyny.

Gabapentyna przenika do ludzkiego łożyska

Brak jest wystarczających danych, lub są one bardzo ograniczone dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować gabapentyny w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka, ze względu na obecność padaczki oraz równoczesnego stosowania leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (jako terapia wspomagająca lub monoterapia) oraz z bólem neuropatycznym wymieniono poniżej razem według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzano w badaniach klinicznych z różną częstością, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowo działania niepożądane zaobserwowane w badaniach po wprowadzeniu do obrotu podano poniżej kursywą jako Częstość nieznana (do chwili obecnej nie mogła zostać ustalona). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania, uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i infestacje	
Bardzo często	zakażenia wirusowe
Często	zapalenie płuc, zakażenia układu oddechowego, zakażenia dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	
Często	leukopenia
Częstość nieznana	<i>malopłytkowość</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Częstość nieznana	<i>zespół nadwrażliwości, reakcje ogólnoustrojowe o różnych objawach, które obejmują gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy i oznaki; reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	jadłowstręt, zwiększenie apetytu
Niezbyt często	hiperglikemia (częściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Rzadko	Hipoglikemia (częściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Częstość nieznana	<i>hiponatremia</i>
Zaburzenia psychiczne	
Często	wrogość, stan splątania, labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Niezbyt często	pobudzenie
Częstość nieznana	<i>omamy</i>
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	senność, zawroty głowy, ataksja
Często	drgawki, hiperkinezy, upośledzenie wymowy,

	amnezja, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia jak parestezja czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy,
Niezbyt często	hipokinezja, zaburzenia umysłowe
Rzadko	utrata świadomości
Częstość nieznana	<i>zaburzenia ruchowe (np. choreoatetozą, dyskinezy, dystonia)</i>
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, jak niedowidzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
Częstość nieznana	<i>szum uszny</i>
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyń	
Często	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa
Rzadko	depresja oddechowa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Często	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenia dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej i gardła, wzdęcia
Niezbyt często	dysfagia
Częstość nieznana	<i>zapalenie trzustki</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	<i>zapalenia wątroby, żółtaczka</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	obrzęk twarzy, plamica opisywana zazwyczaj jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Częstość nieznana	<i>zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
Częstość nieznana	<i>rabdomioliza, mioklonus</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>przerost piersi, ginekomastia, zaburzenia seksualne (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji i brak orgazmu)</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, gorączka
Często	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie,

	ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Niezbyt często	obrzęk uogólniony
Częstość nieznana	<i>objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny i zgonem.</i>
Badania laboratoryjne	
Często	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	podwyższone wartości testów wątrobowych SGOT (AST), SGPT (ALT) i bilirubiny
Częstość nieznana	<i>zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy i zatrucia	
Często	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
Niezbyt często	upadki

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 leczonych hemodializą w końcowym stadium niewydolności nerek, stwierdzano miopatię z podwyższonym stężeniem kinazy keratynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenia 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu do 49 g gabapentyny nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, zamazana mowa, senność, utrata świadomości, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po dużych dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego leku podczas przedawkowania i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, może powodować śpiączkę.

Pomimo, że gabapentynę można usunąć z organizmu poprzez hemodializę, zgodnie z dotychczasowym doświadczeniem postępowanie takie nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być jednak wskazane. Nie udało się ustalić dawki letalnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg doustnie. Do objawów ostrej toksyczności u zwierząt zalicza się ataksję, zaburzenia oddychania, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe
Kod ATC: N03 AX12

Mechanizm działania

Gabapentyna łatwo przenika do mózgu i zapobiega drgawkom na licznych zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptorów GABAA lub GABAB i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z innymi receptorami neurotransmiterów w mózgu i nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi. Gabapentyna wiąże się z wysokim powinowactwem z podjednostką $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) kanałów wapniowych bramkowanych potencjałem i uważa się, że wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może wpływać na działanie przeciwdrgawkowe gabapentyny u zwierząt. Szeroki panel badań przesiewowych sugeruje, że lek działa wyłącznie na $\alpha 2\delta$.

Dane z kilku modeli przedklinicznych wykazały, że aktywność farmakologiczna gabapentyny może zależeć od wiązania z $\alpha 2\delta$, poprzez redukcję uwalniania neurotransmiterów pobudzających w regionach ośrodkowego układu nerwowego. Taka aktywność może leżeć u podstaw aktywności przeciwdrgawkowej gabapentyny. Znaczenie wpływu gabapentyny na przeciwdrgawkowe działanie u ludzi wymaga ustalenia.

Gabapentyna wykazuje także skuteczność przeciwbólową w kilku przedklinicznych modelach zwierzęcych. Uważa się, że specyficzne wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ skutkuje kilkoma różnymi działaniami, które mogą odpowiadać za jej aktywność przeciwbólową na modelach zwierzęcych. Aktywność przeciwbólowa gabapentyny może dotyczyć rdzenia kręgowego, a także wyższych ośrodków mózgowych poprzez interakcje ze zstępującymi szlakami hamowania bólu. Znaczenie tych przedklinicznych właściwości dla klinicznego działania u ludzi jest nieznane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie kliniczne dotyczące terapii wspomagającej 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* 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* podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź ($\geq 50\%$ popraw) w zależności od leczenia i wieku 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 „*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 fazy wstępnej, jak i fazy podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. Biodostępność gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna biodostępność kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta bogato-tłuszczowa, miało klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 µg/ml do 20 µg/ml, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 3.

Tabela 3

Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny (% CV) w stanie stacjonarnym podczas stosowania leku co 8 godzin

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 leku w osoczu w stanie stacjonarnym
 t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}
 $t_{1/2}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji
AUC (0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężeń leku w osoczu w czasie od 0 do 8 godzin po podaniu dawki
Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmięnionej od chwili podania leku do 8 godzin po podaniu

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 l. 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.

Biotransformacja

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

Wydalenie

Gabapentyna jest wydalana z organizmu przez nerki wyłącznie w postaci niezmięnionej. 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 gabapentyny z osocza jest zmniejszony. Stała szybkość eliminacji gabapentyny, klirens z osocza 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 osób o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest ogólnie podobne do stężenia stwierdzanego u dorosłych, przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

W badaniach farmakokinetyki u 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 miesiąca do 48 miesięcy, obserwowano około 30% niższą ekspozycję (AUC), niższy C_{max} i wyższy klirens w przeliczeniu na masę ciała w porównaniu do dostępnych danych dotyczących dzieci powyżej 5 lat.

Liniowość/nieliniowość

Biodostępność 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 nie zawierają 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 podawano przez okres dwóch lat gabapentynę z pokarmem w dawkach 200, 600 i 2000 mg/kg na dobę myszom i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę szczurom. Statystycznie znamienne wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy największej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia leku 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 nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Nie wykazano genotoksyczności gabapentyny. W standardowych oznaczeniach in vitro z zastosowaniem komórek bakterii lub ssaków lek ten 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 jąder w komórkach szpiku kostnego chomika.

Upośledzenie płodności

Nie wykazano żadnych działań niepożądanych, dotyczących płodności czy rozrodczości u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (dawka około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m^2).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększyła występowania wad wrodzonych w porównaniu z grupą kontrolną u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach o odpowiednio 50, 30, 25 razy większych niż

dawka dobową, która u ludzi wynosi 3600 mg (dawki te odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m²).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i 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 2000 mg/kg przed oraz w trakcie okresu godowego i przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

Działania teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m²).

W badaniu płodności i ogólnej rozrodczości 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 perinatalnym 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 teratogenności na ciężarnych królikach, przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy, występowała zwiększona częstość poronień 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 takich skutków u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza bezwodna
Skrobia kukurydziana
Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Ponadto w kapsułkach twardych Gabagamma 300 mg:
Żółty tlenek żelaza (E 172)

Ponadto w kapsułkach twardych Gabagamma 400 mg:
Żółty tlenek żelaza (E 172)
Czerwony tlenek żelaza (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blister z PVC/Aluminium: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium

Wielkości opakowań

Blister: 20, 30, 50, 100 kapsulek twardych w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71 034 Böblingen

Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15665

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

17.06.2009/27.04.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2020