

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabagamma 600, 600 mg, tabletki powlekane

Gabagamma 800, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Gabagamma 600 zawiera 600 mg gabapentyny

Substancje pomocnicze:
lecytyna sojowa 0,64 mg

Każda tabletki powlekana Gabagamma 800 zawiera 800 mg gabapentyny

Substancje pomocnicze:
lecytyna sojowa 0,84 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Gabagamma 600, 600 mg tabletki powlekane:
białe tabletki powlekane o kształcie kapsułki z napisem 600 wytłoczonym po jednej stronie

Gabagamma 800 tabletki powlekane:
białe tabletki powlekane o kształcie kapsułki

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 uogólnionych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia 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 przebytych pólpaściu 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 aktualnymi zaleceniami, przerwanie leczenia gabapentyną powinno następować stopniowo w ciągu, co najmniej jednego tygodnia, niezależnie od wskazań.

Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długoterminowej terapii. Dawkowanie ustalone 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 potrzebny 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 dochodzące do 4800 mg na dobę były 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 było 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 produktami leczniczymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych preparatów przeciwpadaczkowych.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Leczenie 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., dawkowanie należy zwiększać wolniej, albo stosując niższe 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	
Dawkowanie 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 Należy podawać 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 każdym 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 każdym 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Lek przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Gabapentyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połknąć w całości popijając wystarczającą ilością płynu, np. szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek z innych substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Istnieją doniesienia o występowaniu ciężkich, zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości ogólnoustrojowej jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS) u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, włączając w to gabapentynę (patrz punkt 4.8). Należy zauważyć, że wczesne objawy reakcji nadwrażliwości takie jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych mogą wystąpić nawet bez wyraźnej wysypki. Jeśli pojawia się takie objawy, należy bezzwłocznie ocenić stan pacjenta. Należy przerwać podawanie gabapentyny, jeśli nie można ustalić innych przyczyn powstania powyższych objawów.

Reakcje anafilaktyczne

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

Myśli i zachowania samobójcze

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 zwiększonego ryzyka ich wystąpienia 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 preparatu (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 preparatów 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, przyjmujących więcej niż jeden lek, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, rzadko się udają.

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.

Stosowanie gabapentyny związane jest z występowaniem zawrotów głowy i senności, co może zwiększyć ryzyko powstawania przypadkowych urazów (upadki). 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 niewydolność oddechowa. U pacjentów przyjmujących jednocześnie gabapentynę i morfinę, może wystąpić zwiększenie stężenia gabapentyny. Należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub opioidów (patrz punkt 4.5).

Niewydolność oddechowa

Stosowanie gabapentyny wiąże się z ciężką niewydolnością oddechową. Pacjenci z upośledzoną czynnością oddechową, chorobami układu oddechowego lub neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, jednoczesnym stosowaniem leków działających hamująco na OUN i osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie 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 odpowiednich 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 oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

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 gabapentyny zwiększyła się o 44% w porównaniu do AUC gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów, którzy wymagają leczenia opioidami należy uważnie obserwować celem wykrycia objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, 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.

Nieznaczne 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 podniebienia, 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 stosowanie monoterapii zalecane jest w każdym przypadku gdzie jest to możliwe. Kobiety, co do których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę lub kobiety w wieku rozrodczym powinny poradzić się lekarza specjalisty, który powinien powtórnie ocenić konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. Nie wolno odstawiać nagle leków przeciwpadaczkowych, 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 przez łożysko człowieka.

Brak jest wystarczających danych 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 powinno stosować się gabapentyny w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki wyraźnie przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest z zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka, ze względu na obecność padaczki oraz równoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów 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 urządzenia mechaniczne w ruchu. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub zaraz po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u niektórych stosowano gabapentynę jako terapię wspomagającą lub w monoterapii) oraz z bólem neuropatycznym wymieniono poniżej razem zgodnie z klasyfikacją i częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$),

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było w badaniach klinicznych z różną częstością, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i wprowadzono, jako „częstość nieznaną” (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych), w poniższej liście kursywą.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia wirusowe
	Często	zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenia dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	leukopenia
	Częstość nieznaną	<i>małopłytkowość</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
	Częstość nieznaną	<i>zespół nadwrażliwości, uogólniona reakcja o różnorodnej postaci mogąca obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię i czasami inne objawy; reakcje anafilaktyczne (zobacz punkt 4.4.)</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, wzmożone łaknienie

	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, dyzartria, amnezja, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia jak parestezja czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
	Niezbyt często	hipokineza, zaburzenia umysłowe
	Rzadko	utrata świadomości
	Częstość nieznana	<i>inne zaburzenia ruchowe jak choreoatetoz, 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 naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa
	Rzadko	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub gardła, wzdęcia
	Częstość nieznana	<i>zapalenie trzustki</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	<i>zapalenie wątroby, żółtaczka</i>
Zapalenie 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,</i>

		<i>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, drgawki kloniczne mięśni</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	<i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	impotencja
	Częstość nieznana	<i>przerost piersi, ginekomastia, zaburzenia seksualne (w tym zmiany libido, zaburzenia wytrysku i brak orgazmu)</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
	Często	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, astenia, ból, złe samopoczucie, objawy grypopodobne
	Niezbyt często	obrzęk uogólniony
	Częstość nieznana	<i>reakcje odstawienne (najczęściej lęk, bezsenność, nudności, ból, pocenie się), ból w klatce piersiowej; opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny i zgonem.</i>
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	podwyższone wartości wyników testów czynności wątroby (AST, ALT i bilirubiny)
	Częstość nieznana	<i>zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, 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 poddawanych hemodializie z powodu niewydolności nerek, istnieją doniesienia o miopatii z podwyższonym stężeniem kinazy kreatynowej.

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.

Lecytyna sojowa może bardzo rzadko powodować reakcje alergiczne.

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

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z zastosowaniem innych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy może spowodować śpiączkę.

Pomimo, że gabapentynę można usunąć z organizmu poprzez hemodializę, na podstawie dotychczasowych doświadczeń postępowanie takie nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

Nie udało się ustalić dawki śmiertelnej gabapentyny po podaniu doustnym pomimo podawania myszom i szczurom dawek dochodzących do 8000 mg/kg. 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 przeciwdrgawkowe

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 nieznanne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie kliniczne dotyczące terapii dodanej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieistotną 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

*Jako zmodyfikowaną populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ang. MITT) określono wszystkich pacjentów randomizowanych do badanego leczenia, którzy mieli także nadające się do oceny dzienniczki napadów w ciągu 28 dni, zarówno podczas 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 jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 $\mu\text{g/ml}$ do 20 $\mu\text{g/ml}$, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność.

Parametry farmakokinetyczne podano w Tabeli 3.

Tabela 3

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

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Średnio	% CV	Średnio	% CV	Średnio	% CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t _{1/2} (hr)	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% (%)	NA	NA	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 eliminacji

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

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

NA = brak danych

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% średniego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens gabapentyny z osocza jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens z osocza oraz klirens nerkowy są wprost proporcjonalne 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 dzieci o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Na ogół, stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest podobne do stężenia u dorosłych, przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

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

Liniowość lub 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 są niezależne od wartości F, na przykład CLr i $t_{1/2}$) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym podawano przez okres dwóch lat gabapentynę z dietą w dawkach 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę dla myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę dla szczurów. Statystycznie znamiennej wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy najwyższej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia 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* opartych na komórkach 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 mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

Upośledzenie płodności

Nie wykazano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność czy rozrodczość u szczurów, którym podawano dawki do 2000mg/kg (dawka około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m²).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększyła występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą 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 p. c.).

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 500, 1000 lub 2000 mg/kg przed kopulacją a także przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m² p. c.

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

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 dotyczącym teratologii, 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 p. c.

W badaniu dotyczącym teratologii na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu po zagnieżdzeniu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m² p. c.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Makrogol 4000

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa

Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

20 tabletek powlekanych

50 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

200 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16073; 16074

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

20.10.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2021