

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Grimodin 600 mg, tabletki powlekane
Grimodin 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Białe, wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczoną mocą dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytym półpaścu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA – DAWKOWANIE POCZĄTKOWE		
Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.
300 mg jeden raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę

Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, należy to czynić stopniowo, przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

Padaczka

Padaczka zazwyczaj wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący w zależności od indywidualnej tolerancji i skuteczności.

Dorośli i młodzież

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

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Skuteczną dawkę osiąga się poprzez stopniowe zwiększanie dawki przez około trzy dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien przekraczać 12 godzin. Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

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

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gabapentyny 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 stosowania dalszego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

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

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U osób w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z

wiekim wydolność nerek (patrz Tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe czy astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek może zostać wykorzystany preparat w postaci kapsułek 100 mg.

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

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

b) Należy podawać 300 mg co drugi dzień.

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

Stosowanie leku u pacjentów poddawanych hemodializie

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

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów leczonych preparatami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo poświęconych stosowaniu leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm ryzyka nie jest znany i na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania gabapentyny.

Dlatego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych i powinno być brane pod uwagę odpowiednie leczenie. Pacjentom (i ich opiekunom) należy poradzić aby zwrócili się po pomoc lekarską w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

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

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).

Podobnie jak to ma miejsce 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, leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowych, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

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

Nie przeprowadzono systematycznych badań z gabapentyną u pacjentów w wieku 65 lat lub 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 aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego, badania kliniczne w tej grupie nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych różnił się od profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

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.

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, w tym gabapentynę, opisano występowanie ciężkich, zagrażających życiu ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.8).

Należy zauważyć, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, mogą występować nawet przy braku wysypki. W razie wystąpienia takich objawów należy natychmiast przeprowadzić badanie i ocenę pacjenta. W razie niemożności ustalenia alternatywnej etiologii objawów należy przerwać leczenie gabapentyną.

Badania laboratoryjne

Podczas półilościowego oznaczenia białka całkowitego w moczu testem paskowych możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu

paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo od razu oznaczać ten parametr inną metodą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 ulegała zwiększeniu o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.

Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitalem, 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 noretynodron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków neutralizujących sok żołądkowy, zawierających glin i magnez, zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny około dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Uważa się, że niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie posiada większego znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zagrożenia związane z padaczką oraz generalnie stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych jest 2-3 razy większe niż w populacji ogólnej. 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 niż monoterapia, w związku z tym stosowanie monoterapii jest bardzo ważne. Kobiety, co do których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę lub kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy zrewidować. Nie wolno nagle odstawić leków przeciwpadaczkowych, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które grożą poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. Rzadko obserwowano opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką. Nie ustalono, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką u matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gabapentyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka ze względu na obecność padaczki oraz jednoczesnego stosowania leków

przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ i może wywołać 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 ważne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzone było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Ponadto w tabeli poniżej wymieniono kursywą działania niepożądane o nieznanym częstości występowania z okresu po wprowadzeniu leku na rynek.

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

Klasyfikacja układowo-narządowa

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często

Często

Działania niepożądane

zakażenia wirusowe
zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często

Nieznana

leukopenia
małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Nieznana

reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
zespół nadwrażliwości, reakcja organizmu objawiająca się w różny sposób: gorączką, wysypką, zapaleniem wątroby, powiększeniem węzłów chłonnych, eozynofilią i czasem innymi objawami

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

jadłowstręt, wzmożone łaknienie

Zaburzenia psychiczne

Często: wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Nieznana: omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ataksja
Często: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy

Niezbyt często: hipokineza
Nieznana: inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskineza, dystonia).

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy
Nieznana: szum uszny

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia naczyń

Często: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia
Nieznana: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: zapalenie wątroby, żółtaczk

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik.
Nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
Nieznana:	rabdomioliza, drgawki miokloniczne mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana:	ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często:	niemoc płciowa
Nieznana:	przerost piersi, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często:	uczucie zmęczenia, gorączka
Często:	obrzęki obwodowe lub uogólnione, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespól grypopodobny
Niezbyt często	obrzęk uogólniony
Nieznana:	objawy odstawienne (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 a zgonem.

Badania diagnostyczne

Często:	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AspAT), SGPT (AlAT) i bilirubiny
Nieznana:	zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, podwyższony poziom kinazy fosfokreatynowej we krwi

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często:	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
---------	---

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 hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek opisywano występowanie miopatii z podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej.

Dzieci i młodzież

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzono 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, może powodować śpiączkę.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.

Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych, wchodzących w interakcje z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Badania *in vitro*, w których wykorzystywano znakowaną gabapentynę, scharakteryzowały nowe peptydowe miejsca wiązania w tkance mózgowej szczura, między innymi w obrębie kory nowej i hipokampa, co może mieć związek z działaniem przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym gabapentyny i jej pochodnych strukturalnych. Miejsce wiązania gabapentyny zostało zidentyfikowane w obrębie podjednostki alfa₂-delta kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.

Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi powszechnymi receptorami dla leków lub neurotransmiterów, takimi jak receptory GABA_A, GABA_B, benzodiazepinowy, dla glutaminu, glicyny czy N-metylo-D-asparagianu.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi, w czym różni się od fentyoiny i karbamazepiny. W niektórych układach doświadczalnych *in vitro* gabapentyna częściowo osłabia reakcje na agonistę glutaminianu N-metylo-D-asparagianu (NMDA), jednak tylko w stężeniach większych niż 100 μM, których nie osiąga się w warunkach *in vivo*. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów monoaminowych w warunkach *in vitro*. Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w kilku obszarach mózgu w sposób podobny do walproinianu sodu, choć w innych regionach.

Znaczenie opisanych kierunków działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego pozostaje nieustalone. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu, zapobiegając napadom wywołanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA, oraz w genetycznych modelach padaczki.

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

Odpowiedź ($\geq 50\%$ poprawy) w zależności od rodzaju 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 w czasie 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. Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono aby pożywienie, w tym dieta bogata w tłuszcze, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

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

Tabela 3. 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} ($\mu\text{g/ml}$)	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) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	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 leku 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 litrów. U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiągniętego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens gabapentyny z osocza jest zmniejszony.

Stała szybkości 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 50 zdrowych osobników o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci w wieku powyżej 5 lat jest zbliżone do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 do 48 miesięcy obserwowano mniej więcej o 30% mniejszą ekspozycję (AUC), niższe C_{max} oraz wyższy klirens w przeliczeniu na kg masy ciała, w porównaniu z dostępnymi danymi dla dzieci starszych niż 5 lat.

Liniowość/nieliniowość

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie 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 wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro* opartych na komórkach bakterii lub ssaków 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 mikrojąderek w szpiku kostnym chomika.

Negatywny wpływ na płodność

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

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy większych niż dobową dawkę u ludzi, wynoszącą 3600 mg (które to dawki 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 kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 500, 1000 lub 2000 mg/kg przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do pięciokrotności dawki u człowieka, wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

Działania teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500mg/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 pięciokrotności dawki u człowieka, wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Powidon K-90
Krospowidon
Poloksamer 407
Magnezu stearynian
Otoczka
Opadry 20A28569 (hydroksypropyloceluloza, talk).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są zapakowane w blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

Każde opakowanie zawiera 10, 50, 60, 100 lub 120 tabletek w dawce 600 mg lub 800 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

600 mg: pozwolenie nr 15594
800 mg: pozwolenie nr 15595

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

28.05.2009, 8.11.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.06.2014