

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabapentin Aurobindo, 400 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda 400 mg zawiera 400 mg gabapentyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Kapsułki twarde z nadrukiem „D” na pomarańczowym wieczku i „04” na pomarańczowej części dolnej, zawierające biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Padaczka

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Lek przeznaczony do stosowania doustnego.

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

##### Dawkowanie

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

Tabela 1:

Schemat dawkowania na początku leczenia

Dzień 1 – 300 mg raz na dobę

Dzień 2 – 300 mg dwa razy na dobę

Dzień 3 – 300 mg trzy razy na dobę

### Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, odstawienie gabapentyny powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

### **Padaczka**

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie 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 zwiększania dawki w sposób opisany w tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni, do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być 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 długookresowych 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, by zapobiec napadom przelomowym.

#### *Dzieci w wieku 6 lat i starsze:*

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągnięta jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech 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 długookresowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 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 tolerancji - dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być 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.

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 wymagał będzie 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.

### **Instrukcje dla wszystkich wskazań do stosowania**

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

### 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 wiekiem wydolność nerek (patrz tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe, osłabienie mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

### **Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniem czynności 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 można zastosować kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

<b>Tabela 2</b>	
<b>Dawkowanie gabapentyny u dorosłych w zależności od wydolności nerek</b>	
<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Całkowita dawka dobową<sup>a</sup> (mg/dobę)</b>
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Należy podawać 300 mg co drugi dzień.

<sup>c</sup> 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 leku 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 wielkość dawki podtrzymującej należy oprzeć na zaleceniach dotyczących dawkowania zawartych w tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów, którym podawano leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań, zgłaszano myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych placebo, dotyczących leków przeciwpadaczkowych także wykazała niewielkie zwiększenia ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, zaś dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka w przypadku gabapentyny.

Należy więc kontrolować, czy u pacjenta nie wystąpiły objawy myśli i zachowań samobójczych, oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, aby zwrócili się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia objawów myśli i 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 przeciwpadaczkowym, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

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

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 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.

#### **Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, dezorientacja i zaburzenia psychiczne**

Leczenie gabapentyną wiązało się z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (na skutek upadku) w populacji osób starszych. Po wprowadzeniu do obrotu raportowano również przypadki utraty przytomności, uczucia splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy poinformować pacjentów, aby zachowali ostrożność, dopóki nie poznają potencjalnych działań produktu leczniczego.

#### **Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)**

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, w tym gabapentynę, stwierdzono występowanie ciężkich, zagrażających życiu, układowych reakcji nadwrażliwości, takich jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.8).

Należy podkreślić, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, mogą występować nawet przy braku widocznej wysypki. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast zbadać pacjenta. Jeśli nie uda się potwierdzić innej etiologii tych objawów, należy przerwać podawanie gabapentyny.

#### **Badania laboratoryjne**

Podczas półilościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym 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 też oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

Uwaga: butelka z HDPE zawiera środek suszący. Nie połykać.

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

Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym lub 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 noretyndron 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 najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się 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 ogólnie stosowaniem leków przeciwpadaczkowych**

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2-3-krotnie. 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 czym jeśli to tylko możliwe, należy stosować monoterapię. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, lub kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy ponownie rozpatrzyć. Nie wolno nagle odstawić leków przeciwpadaczkowych, gdyż spowodować to może 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 ustalono, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką u matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

##### **Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny**

Brak jest 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 powinno się 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 równoczesnego stosowania leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąży.

#### Karmienie piersią

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 nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli ich nasilenie 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 (wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według grup 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  $\leq 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości (działania te nie mogą być określone na podstawie dostępnych badań) i oznaczono kursywą poniżej.

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

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia wirusowe

Często: zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia

Częstość nieznaną: małopłytkowość

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne (np. pokrzywka)

Częstość nieznaną: zespół nadwrażliwości, reakcja ogólna o zmiennych objawach, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, limfadenopatię, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt, wzmożone łaknienie

Niezbyt często: hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą) Rzadko: hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)

Częstość nieznaną: hiponatremia

### Zaburzenia psychiczne

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

Częstość nieznana: omamy

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ataksja,

Często: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezja lub niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopłaz, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy,

Niezbyt często: zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)

Rzadko: Utrata przytomności

### Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

### Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Częstość nieznana: szumy uszne

### Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie

### 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

Częstość nieznana: zapalenie trzustki

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zapalenie wątroby, żółtaczk

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Często: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drżenie mięśni

Częstość nieznana: drgawki kloniczne mięśni

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: impotencja

Częstość nieznana: hipertropia piersi, ginekomastia

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie, gorączka

Często: obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy

Niezbyt często: obrzęki uogólnione, upadki

Częstość nieznana: objawy odstawienia (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie), 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 (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny

Częstość nieznana: zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą

#### Urazy i zatrucia

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 ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie 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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@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 przeciwdepresyjnymi działającymi na OUN, może powodować śpiączkę.

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



Nie udało się ustalić dawki śmiertelnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom dużych dawek 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: N03AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.

#### Mechanizm działania

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 interakcję 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 alfa<sub>2</sub>-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 receptor GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, benzodiazepinowy, glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparaginianu.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi, czym różni się od fenytoiny i karbamazepiny. W niektórych układach doświadczalnych *in vitro* gabapentyna częściowo osłabia reakcje na agonistę glutaminianu N-metylo-D-asparaginian (NMDA), jednak tylko w stężeniach większych niż 100 μM, których w warunkach *in vivo* nie osiąga się. 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 działania 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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* 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:

<b>Odpowiedź (≥ 50% popraw) w zależności od leczenia i wieku populacji MITT*</b>			
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 leku, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne za 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 bogatotłuszczowa, 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 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 w stanie stacjonarnym podczas stosowania leku co 8 godzin (%CV)

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Średnia	% CV	Średnia	% CV	Średnia	% 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 <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	b,d,	b,d,	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 stanie stacjonarnym 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

b.d. = 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 człowiek metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie leków.

### Wydalenie

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 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 stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

#### 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.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ . Farmakokinetykę 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

Przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą w dawce 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienne 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 mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

#### Negatywny wpływ na płodność

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność lub rozrodczość u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w  $mg/m^2$ ).

#### 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 wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (te dawki odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w  $mg/m^2$ ).

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 i w trakcie kopulacji oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

Działania nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki:

Skrobia kukurydziana  
Talk

#### Otoczka kapsułki:

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna

#### **Tusz do nadruku:**

Szelak  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek czarny  
Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata  
Okres ważności butelki z HDPE po otwarciu: 12 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Opakowanie typu blister: przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym.

Butelka z HDPE: przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie typu blister: Przezroczyste PVC/PVDC - folia aluminiowa:  
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 i 300 kapsułek twardych

Butelki z HDPE z polipropylenowym wieczkiem oraz środkiem suszącym (żel krzemionkowy):  
100, 200, 300 i 500 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurobindo Pharma Limited  
Ares, Odyssey Business Park, West End Road  
South Ruislip HA4 6QD  
Wielka Brytania

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17915

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

12.07.2011

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**