CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabapentin Teva, 400 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda, 400 mg
Twarda żelatynowa kapsułka z brązowym wieczkiem i korpusem, wypełniona białym lub białawym proszkiem w małych skupiskach.
Na wieczku i korpusie wydrukowane są numery „93” i „40”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

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

Lek przeznaczony do stosowania doustnego.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).
Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia podano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. 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.	Dzień 2.	Dzień 3.
300 mg 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 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 długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobowa powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:
Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągana jest przez 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 dobowa powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentynę można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmianę 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 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 przebytym półpaścu, w badaniach klinicznych przez czas dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent wymagał będzie podawania leku przez więcej niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i potrzebę dodatkowego 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 albo wydłużając odstęp między kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

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

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tabela 2). U pacjentów w podeszłym wieku częściej może występować senność, obrzęki obwodowe i astenia.

Stosowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, można wykorzystać kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

TABELA 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobowa[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 dobowa powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Zmniejszenie dawki stosuje się u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <79 ml/min).
[b] Należy podawać 300 mg co drugi dzień.
[c] U 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 wysycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy. W dniach między hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy ustalić na podstawie zaleceń dotyczących dawkowania zawartych w Tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie dodatkowo 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Choć brak 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 w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, także 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, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, u pacjentów opornych na terapię leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym, 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 senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów z bólem neuropatycznym w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego badania kliniczne nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych w obu grupach się różnił.

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.

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

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniu u zdrowych ochotników (N=12), którym 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny zwiększyła się 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 ani 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 Ciąża i laktacja

Zagrożenia związane z padaczką oraz 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. Jednoczesne przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych aniżeli monoterapia, w związku z czym, gdy tylko jest to możliwe, należy stosować monoterapię. Kobiety, które mogą zajść w ciążę lub są w wieku rozrodczym, powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę, należy zrewidować konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. Nie wolno nagle odstawiać leków przeciwpadaczkowych, gdyż spowodować to może drgawkowe napady przełomowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dla 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 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 udało się stwierdzić, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka, ze względu na obecność padaczki oraz równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z analizowanych ciąż.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli 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 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 częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadkie (<1/10 000). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, zaliczano je do kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania. Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanej częstości występowania (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych) i zapisano poniżej kursywą.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącego nasilenia tych działań.

Układ *Działania niepożądane*

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo częste: zakażenia wirusowe
Częste: zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Częste: leukopenia
Nieznana: *małopłytkowość*

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt częste: reakcje alergiczne (np. pokrzywka)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Częste: jadłowstręt, wzmożone łaknienie

Zaburzenia psychiczne
Częste: wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Nieznana: *omamy*

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo częste: senność, zawroty głowy, ataksja
Częste: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
Niezbyt częste: zmniejszona ruchliwość
Nieznana: *inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)*

Zaburzenia oka
Częste: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika
Częste: zawroty głowy
Nieznana: *szum uszny*

Zaburzenia serca
Niezbyt częste: kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe
Częste: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Częste: duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit
Częste: 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, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częste: obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako siniaki wynikłe z urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik,
Nieznana: *zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości
Częste: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie
Nieznana: *drgawki kloniczne mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Nieznana: *ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Częste: impotencja
Nieznana: *hipertrofia piersi, ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo częste: uczucie zmęczenia, gorączka
Częste: obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Niezbyt częste: obrzęki uogólnione
Nieznana: *objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku ze stosowaniem gabapentyny.*

Badania diagnostyczne
Częste: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbyt częste: zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AspAT), SGPT (AlAT) oraz bilirubiny
Nieznana: *zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą*

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Częste: przypadkowe urazy, złamania, otarcie

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem gabapentyny a tym powikłaniem jest jednak niejasny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym stężeniem 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.

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, niewyraźna 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 po przedawkowaniu 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 doświadczenia postępowanie to nie jest zwykle konieczne. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe
Kod ATC: N03AX12

Szczegółowy mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.
Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz mechanizm jej 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 prekursorów GABA. Badania *in vitro*, w których wykorzystywano znakowaną gabapentynę, wskazały nowe peptydowe miejsce 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$_2$-delta kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.

Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi typowymi receptorami leków lub neurotransmiterów, takimi jak receptor GABA$_A$, GABA$_B$, benzodiazepinowy, glutaminianowy, glicynowy czy N-metylo-D-asparaginianowy.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi, w 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* się nie osiąga. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów monoaminowych w warunkach *in vitro*. Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w kilku obszarach mózgu w sposób podobny jak walproinian sodu, choć w innych regionach. Nie ustalono znaczenia opisanych kierunków działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego. 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 napadów.

Badanie kliniczne dotyczące terapii wspomagającej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (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 oraz 6-12 lat). Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź (≥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

*Populacja MITT (zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „intent to treat") została określona jako: wszyscy pacjenci zrandomizowani do analizowanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów z zapisami z 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i podczas podwójnie ślepej fazy.

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 zwiększeniem 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.

Farmakokinetyki gabapentyny nie zmienia też 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)	
	średnio	%CV	średnio	%CV	średnio	%CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg·h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	brak danych	brak danych	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym
t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}
$t_{1/2}$ = okres półtrwania 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

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 osiąganego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

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

Wydalanie

Gabapentyna usuwana jest z organizmu w postaci niezmienionej wyłącznie przez nerki. Okres półtrwania eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio od 5 do7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osób (rozpiętość wieku od 1 miesiąca do 12 lat). Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci w wieku powyżej 5 lat jest na ogół 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, V_d/F. Farmakokinetykę procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CL_r 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 przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z pokarmem. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg mc./dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg mc./dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienny wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy największej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg mc./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 miała 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 mc. (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m^2).

Działania 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 dobowa dawka u ludzi wynosząca 3600 mg (dawki te 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, kręgów, 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 mc./dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 500, 1000 lub 2000 mg/kg mc. przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2.

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

W badaniu płodności i ogólnej rozrodczości szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza po dawce wynoszącej 2000 mg/kg mc./dobę, po dawce wynoszącej 1500 mg/kg mc./dobę w badaniu teratologicznym, oraz dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg mc./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^2.

W badaniu teratologicznym na królikach po dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg mc./dobę podawanych w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około ¼ do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Talk
Skrobia żelowana, kukurydziana
Wieczko i korpus kapsułki:
Żelatyna
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Tusz drukarski:
Szelak
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty lub biały blister PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie zawiera 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200, 500 lub 1000 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

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

Pozwolenie nr: 11846

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.09.2005 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 16.06.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO