

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabatem, 100 mg, kapsułki, twarde
Gabatem, 300 mg, kapsułki, twarde
Gabatem, 400 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 100 mg gabapentyny.
Każda kapsułka twarda 300 mg zawiera 300 mg gabapentyny.
Każda twarda kapsułka 400 mg zawiera 400 mg gabapentyny.

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 14.25 mg laktozy jednowodnej.
Każda kapsułka twarda 300 mg zawiera 42.75 mg laktozy jednowodnej.
Każda kapsułka twarda 400 mg zawiera 57 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka twarda 100 mg: jasnozielona i jasnożółta
Kapsułka twarda 300 mg: ciemnozielona i biała
Kapsułka twarda 400 mg: zielona i biała

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna jest zalecana jako lek wspomagający w terapii 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 bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego

Gabapentyna jest zalecana w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego, jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy bóle w przebiegu popółpaśca u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek podawany doustnie.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek powinien być połykany w całości i popijany dużą ilością płynu (np. szklanką wody).

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 poniżej 12 lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego punktu.

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA – DAWKOWANIE W FAZIE POCZĄTKOWEJ		
DZIEŃ 1	DZIEŃ 2	DZIEŃ 3
300 mg raz dziennie	300 mg 2 razy dziennie	300 mg 3 razy dziennie

Padaczka

Padaczka zazwyczaj wymaga długotrwałej terapii. Dawkowanie jest ustalane przez lekarza opiekującego się danym pacjentem na podstawie indywidualnej tolerancji i skuteczności leku. Jeśli lekarz stwierdzi, że zachodzi potrzeba ograniczenia dawki, przerwania przyjmowania leku lub też zastąpienia go innym, powinno być to przeprowadzone stopniowo, przez okres co najmniej jednego tygodnia.

Dorośli i nastolatki:

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 dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci od 6 r. ż:

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg m.c./dobę. Dawka skuteczna osiągana 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 m.c./dobę. Dawki do 50 mg/kg m.c./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 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.

Ból neuropatyczny pochodzenia obwodowego

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 przebytych pólpaściu, 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.

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

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą zostać wykorzystane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobową (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 zaburzeniami czynności 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 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 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, 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).

Tak 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.

Podobnie 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.

Wpływ długoterminowego (ponad 36 tygodni) zażywania gabapentyny na naukę, inteligencję i rozwój dzieci i młodzieży nie został wystarczająco przebadany. Należy więc dokładnie rozważyć decyzję o przedłużonym podawaniu leku biorąc pod uwagę korzyści terapii oraz ewentualne zagrożenia z nią związane.

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 ($n = 12$), 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 pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.

Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym czy karbamazepiną.

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe jest podobna.

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

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

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 generalnie stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wystąpienia 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 cewki nerwowej. Przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych aniżeli monoterapia, w związku z czym 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 rozważyć ponownie. 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 wystarczających danych dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). 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 ciąż.

Gabapentyna wydzielana jest 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie wirusowe

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia

Rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (np. pokrzywka)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt, wzmożone łaknienie

Zaburzenia psychiczne

Często: wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk

Rzadko: nerwowość, zaburzenia myślenia
omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ataksja

Często: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie,
bezsenna, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak
parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji,
oczoślą, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy

Rzadko: zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia)

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne
widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Rzadko: szum uszny

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

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

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: nietrzymanie moczu

Rzadko: ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: niemoc płciowa

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uczucie zmęczenia, gorączka

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

Rzadko: objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała

Rzadko: zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby

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).

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 podczas przedawkowania i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

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 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 powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03 AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.

Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gammaaminomasłowy), 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 hipokampu, 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 receptor GABA_A, GABA_B, benzodiazepinowy, dla glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparaginianu.

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 μ M, 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 efektu przeciwdrgawkowego pozostaje nieustalone. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu, zapobiegając napadom wywołowanym 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 oraz 6-12 lat).

Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź ($\geq 50\%$ Popraw) w zależności od leczenia i wieku populacji MITT*			
Kategoria wiekowa	Placebo	Gabapentyna	Wartość - P
< 6 lat	4/21 (19.0%)	4/17 (23.5%)	0.7362
Od 6 do 12 lat	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „intent to treat”(MITT) została określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne w ciągu 28 dni, zarówno 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, 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} (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t _{max} (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
Tl/2 (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC(0-8) (µg•hr/ml)	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	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 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.

Wydalanie

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 osobników o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest generalnie 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. Farmakokinetyka procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CLr i $t_{1/2}$) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym 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 znamienny 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 czy 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 (które to 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 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 teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/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 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^2 .

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/m^2 .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Każda kapsułka zawiera następujące substancje pomocnicze:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Talk

Otoczka kapsułki 100 mg (nr 3, jasnozielona i jasnożółta) zawiera:

Żółcień chinolinowa (E104)

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelatyna

Otoczka kapsułki 300 mg (nr 1, ciemnozielona i biała) zawiera:
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki 400 mg (nr 0, zielona i biała) zawiera:
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

Dostępne opakowania:

100 mg; 20, 60, 90, 100 lub 500 kapsulek, twardych

300 mg i 400 mg; 30, 60, 90, 100 lub 500 kapsulek, twardych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TEMAPHARM Sp. z o. o.
ul. Żwirki i Wigury 81
02-091 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gabatem, 100 mg, kapsułki twarde: Pozwolenie nr 15037

Gabatem, 300 mg, kapsułki twarde: Pozwolenie nr 15036

Gabatem, 400 mg, kapsułki twarde: Pozwolenie nr 15035

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

Gabatem, 100 mg, kapsułki twarde: 19.12.2008 r.

Gabatem, 300 mg, kapsułki twarde: 19.12.2008 r.

Gabatem, 400 mg, kapsułki twarde: 19.12.2008 r.

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