

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Neuroplex; 300 mg kapsułki twarde

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna kapsułka twarda zawiera 300 mg gabapentyny (*Gabapentinum*).

Substancja pomocnicza:

Laktoza jednowodna 50,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 1, których wieczko i część dolna są barwy żółtej, zawierające biały, krystaliczny proszek.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

##### Padaczka

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

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

##### Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

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

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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 opisano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. Instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci 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 |

### Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności. Jeśli w ocenie klinicysty istnieje potrzeba zmniejszenia dawki, odstawienia leku lub zastąpienia go innym, należy to czynić stopniowo przez minimum tydzień.

#### *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 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 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. Ponadto gabapentynę można stosować 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 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.

### 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 zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek 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 dobową <sup>a</sup> (mg/dobę) |
| ≥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 poddawanych hemodializie pacjentów z bezmoczem, 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).

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 niż u pacjentów młodszych. Ponadto, 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.

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.

## **Substancje pomocnicze**

Produkt leczniczy Neuroplex zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

W badaniu u zdrowych ochotników ( $n = 12$ ), gdy 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 w celu wykrycia 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 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 ogólnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych jest 2 – 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Do najczęściej występujących zalicza się rozszczep podniebienia, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych niż monoterapia, w związku z 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 ponownie rozpatrzyć. Nie wolno nagle odstawiać 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 równoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Gabapentyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania tego produktu kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentyna powinna być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w wyraźnie 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 działa 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 ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )  
Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )  
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.

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

##### Zakażenia i infestacja

|                |                                                                                                              |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, nerwowość, zaburzenia myślenia

Rzadko: omamy

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ataksja,

Często: drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, 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 oddechowe, 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, tkanki łącznej i kości

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

### Badania

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 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).

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, zamazana mowa, senność, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych 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 dawek tak dużych, jak 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**

Grupy farmakoterapeutyczne: 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 działających na synapsy GABA-ergiczne: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwyty 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 GABAA, GABAB, benzodiazepinowy, dla glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparaginianu.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie działa na kanały sodowe, 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* 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 wywołanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA, oraz w genetycznych modelach padaczki.

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

\* Jako zmodyfikowaną populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ang. MITT) określono wszystkich pacjentów randomizowanych do badanego leczenia, którzy mieli także nadające się do oceny dzienniczki napadów w ciągu 28 dni, zarówno podczas fazy wstępnej, jak i fazy podwójnie ślepej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. 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) |      |
|                                                                                                                                  | średnio        | %CV         | średnio         | %CV  | średnio       | %CV  |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)                                                                                                         | 4,02           | (24)        | 5,74            | (38) | 8,71          | (29) |
| t <sub>max</sub> (h)                                                                                                             | 2,7            | (18)        | 2,1             | (54) | 1,6           | (76) |
| t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> = maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym

t<sub>max</sub> = czas do osiągnięcia C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> = 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.

### 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 są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny.

Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych dzieci o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Na ogół stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest podobne do 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 myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą przez okres dwóch lat. 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 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 czy rozrodczość, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m<sup>2</sup>).

#### 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 (dawki te odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>).

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<sup>2</sup>.

Działania teratogennego 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 okołoporodowym i poporodowym. 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 częściej występowała utrata płodu po zagnieżdżeniu. 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:*

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Talk

*Otoczka kapsułki:*

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Opakowanie bezpośrednie – blister z folii PVC/ Aluminium zawierający 10 kapsułek twardych.

Opakowanie zewnętrzne : tekturowe pudełko zawierające 100 kapsułek twardych ( 10 x 10 blistrów).

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

TABUK POLAND Sp. z o.o., ul. Capri 2, lok. 77, 02-762 Warszawa, Polska

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

Neuroplex. 300 mg, kapsułki twarde - Pozwolenie nr

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

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