CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neuran 400, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka twarda (rozmiar 0) z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem barwy pomarańczowej, z nadrukiem „G 400" zarówno na wieczku jak i na korpusie, wykonanym czarnym jadalnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna jest wskazana w monoterapii napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków i należy ją 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 w wieku poniżej 12 lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego punktu.

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA – POCZĄTKOWE ZWIĘKSZANIE DAWKI 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, odstawienie gabapentyny powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień niezależnie od wskazania.

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

Dorośli i młodzież:
W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w dniu 1. 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 jeden tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie 2 tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie 3 tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobowa powinna być podzielona na trzy pojedyncze dawki, przy czym, aby zapobiec napadom przełomowym maksymalny odstęp czasowy pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:
Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę, a dawka skuteczna osiągana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Skuteczna dawka 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 pojedyncze dawki, 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 gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

<u>Obwodowy ból neuropatyczny</u>

Dorośli

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w tabeli 1. Leczenie można również rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie, w zależności 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 2 tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę - łącznie 3 tygodnie.

Nie oceniano w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak

bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytym półpaścu. Jeżeli pacjent wymaga podawania leku przez okres dłuższy niż 5 miesięcy w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność stosowania dodatkowego leczenia.

Informacja dla wszystkich wskazań do stosowania
U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie narządów itd., dawkę należy zwiększać wolniej, stosować mniejsze dawki albo wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)
Ze względu na pogarszającą się z wiekiem czynność nerek, u osób w podeszłym wieku może być konieczne dostosowanie dawki (patrz tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe i astenia mogą częściej występować u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek
Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w sposób opisany w tabeli 2 i (lub) poddawanych hemodializie. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek mogą być stosowane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD CZYNNOŚCI 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 zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 79 ml/min).
b) Należy podawać 300 mg co drugi dzień.
c) 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 u pacjentów poddawanych hemodializie
W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zalecane jest podawanie 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 ustalić w oparciu o zalecenia dotyczące dawkowania zawarte 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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Jeśli w trakcie leczenia gabapentyną 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 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 jednocześnie stosowanych 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 i 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 astenia występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego, badania kliniczne w tej grupie nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych różnił się od profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) leczenia gabapentyną na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Dlatego też korzyści płynące z długotrwałej terapii należy rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń związanych z tego typu leczeniem.

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

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

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

Badania laboratoryjne
Podczas półilościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym, możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Dlatego też zaleca się weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwnika, 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 gabapentyny zwiększyła się o 44% w porównaniu do wartości AUC gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.

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

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników oraz 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%. Dlatego też zaleca się przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po zastosowaniu leku zobojętniającego sok żołądkowy.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

<u>Zagrożenia związane z padaczką oraz ogólnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych</u>

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych zwiększa się 2 – 3-krotnie. Do najczęściej występujących zalicza się rozszczep wargi, wady rozwojowe układu krążenia oraz wady cewy nerwowej. Stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych aniżeli monoterapia, dlatego też ważne jest, aby stosować monoterapię, jeśli tylko jest to możliwe. Kobiety, co do których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę lub kobiety w wieku

rozrodczym, powinny otrzymać poradę specjalisty, a konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy ponownie rozważyć, gdy kobieta planuje zajście w ciążę. Nie powinno się nagle odstawiać leków przeciwpadaczkowych, gdyż to może spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. W rzadkich przypadkach obserwowano opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką. Nie jest możliwe ustalenie, 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 powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy przyjmowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych u dziecka ze względu na istniejącą padaczkę oraz równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Gabapentyna wydzielana jest do mleka matki. Ponieważ wpływ gabapentyny na niemowlę karmione piersią nie jest znany, podczas podawania tego leku matce karmiącej 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 obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.
Gabapentyna działa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wymienione 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 oraz po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których stosowano leczenie wspomagające i monoterapię) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej, według klasy i częstości ich występowania (bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, <1/10), niezbyt często (≥ 1/1000, <1/100), rzadko (≥ 1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

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

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
Częstość nieznana: *małopłytkowość*

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Częstość nieznana: *zespół nadwrażliwości, reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: jadłowstręt, wzmożone łaknienie

Zaburzenia psychiczne
Często: wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Częstość nieznana: *omamy*

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

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

Zaburzenia ucha i błędnika
Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Częstość nieznana: *szumy uszne*

Zaburzenia serca
Niezbyt często: 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 gardła, wzdęcia
Częstość nieznana: *zapalenie trzustki*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Częstość nieznana: *zapalenie wątroby, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie siniaków na skutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Częstość nieznana: *zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (patrz punkt 4.4).*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
Częstość nieznana: *drgawki kloniczne mięśni*

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Często: impotencja
Częstość nieznana: *hipertrofia piersi, ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: uczucie zmęczenia, gorączka
Często: obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, astenia, ból, złe samopoczucie, zespół grypopodobny
Niezbyt często: obrzęki uogólnione
Częstość nieznana: objawy odstawienne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, dla których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem gabapentyny.

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

Urazy i zatrucia
Często: przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem gabapentyny jest niejasny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Dodatkowo w badaniach klinicznych u dzieci często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy.

4.9. Przedawkowanie

Nie zaobserwowano ostrych, zagrażającego życiu działań toksycznych po przedawkowaniu gabapentyny w dawce do 49 g. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne

widzenie, niewyraźna mowa, senność, letarg oraz łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego leku podczas przedawkowania i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może powodować śpiączkę.

Chociaż gabapentynę można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy, dotychczasowe doświadczenie wskazuje, że zabieg taki nie jest zwykle konieczny. Jednakże hemodializa może być wskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.
Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neuroprzekaźnika GABA (kwas gammaaminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-ergicznymi, w tym walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Badania *in vitro*, w których wykorzystywano znakowaną radioaktywnie gabapentynę, scharakteryzowały nowe peptydowe miejsce wiązania w tkance mózgowej szczura, w tym w obrębie kory nowej i hipokampa, co może mieć związek z działaniem przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym gabapentyny i jej pochodnych strukturalnych. Miejsce wiązania gabapentyny zostało zidentyfikowane w obrębie podjednostki alfa2-delta kanałów wapniowych aktywowanych potencjałem.

Gabapentyna w klinicznie znaczących stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi powszechnymi receptorami dla leków lub neuroprzekaźników, takimi jak receptory $GABA_A$, $GABA_B$, receptory benzodiazepinowe, 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 wyłącznie w stężeniach większych niż 100 µM, których w warunkach *in vivo* nie osiąga się. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neuroprzekaźników monoaminowych w warunkach *in vitro*. Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w kilku obszarach mózgu w sposób podobny dla walproinianu sodu, choć w innych regionach mózgu. Znaczenie opisanych różnych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego pozostaje nieustalone. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega napadom wywoływanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA, oraz w genetycznych modelach padaczki.

Badanie kliniczne dotyczące terapii wspomagającej w napadach częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało liczbową, 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

*Zmodyfikowana populacja oceniana według zamiaru leczenia (*ang. modified 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 do 3 godzinach. Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta bogata w tłuszcze, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 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 x h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	BD	BD	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym
t_{max} = czas, po którym występowało maksymalne stężenie C_{max}
$t_{1/2}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji
AUC (0-8) = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu dla okresu od podania leku do 8 godzin po podaniu

Ae % = odsetek dawki, która została wydalona w postaci niezmienionej z moczem od chwili podania leku do 8 godzin po podaniu
BD = brak danych

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza a jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litra. U pacjentów z padaczką, stężenia gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowią około 20% minimalnych stężeń w osoczu osiąganych w stanie stacjonarnym. 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 jest usuwana z organizmu w postaci niezmienionej, wyłącznie przez nerki. Okres półtrwania w fazie eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio 5 do 7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens osoczowy gabapentyny jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens osoczowy 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 dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie 50 zdrowych osobników w wieku od 1 miesiąca życia 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/kg mc.

Liniowość/nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze zwiększeniem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametr dostępności biologicznej (F), np. Ae%, CL/F, Vd/F. Właściwości farmakokinetyczne procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CLr i $t_{1/2}$) są najlepiej opisane przez model farmakokinetyki liniowej. Stężenia gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym są przewidywalne na podstawie danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Podczas badań trwających dwa lata gabapentyna była podawana z dietą myszom w dawkach 200, 600 i 2000 mg/kg mc./dobę oraz szczurom w dawkach 250, 1000 oraz 2000 mg/kg mc./dobę. Jedynie u samców szczura, w grupie otrzymującej największą dawkę, zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania nowotworów trzustki typu pęcherzykowatego. Maksymalne stężenie leku w osoczu u szczurów otrzymujących 2000 mg/kg mc./dobę są 10 razy większe niż maksymalne stężenia w osoczu zanotowane u ludzi otrzymujących dawki 3600 mg na dobę. Nowotwory trzustki typu pęcherzykowatego zaobserwowane u samców szczura charakteryzują się małym stopniem złośliwości, nie wpływały na przeżywalność osobników, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były

podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju nowotworów trzustki typu pęcherzykowatego występujących u samców szczura dla ryzyka działania rakotwórczego u ludzi jest niejasne.
Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych testach *in vitro* z użyciem komórek bakterii lub ssaków lek ten nie wykazywał działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąderek w szpiku kostnym chomika.

Zaburzenie płodności
Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, dotyczących płodności czy rozrodczości u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg mc. (około 5-krotnie większej od maksymalnej dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2 pc.).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad rozwojowych 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 (które to dawki odpowiadały czterokrotności, pięciokrotności lub ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2 pc.).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgów, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te występowały, 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, podczas kopulacji oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2 pc.

Nie stwierdzono działania u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg mc./dobę (około ½ dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2 pc.).

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 po dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg mc./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^2 pc.

W badaniu teratogenności na królikach po dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg mc./dobę podawanych w okresie organogenezy, miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2 pc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Talk
Magnezu stearynian

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

Tusz:
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HPDE z bawełnianym wacikiem, zamykana zakrętką PP z zabezpieczeniem przed dziećmi. Opakowania zawierające 20, 50, 100 i 200 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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel: 22 642 07 75

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

Pozwolenie nr 14712

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

20.06.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.07.2012