

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GABALEPT 300 mg capsule

GABALEPT 400 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține gabapentină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține 0,54 mg galben portocaliu S (E110).

Fiecare capsulă conține gabapentină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Gabalept 300 mg se prezintă sub formă de capsule gelatinoase tari, cu cap și corp de culoare portocalie, conținând pulbere albă până la aproape albă, cu mici aglomerări.

Capul și corpul capsulelor sunt inscripționate fiecare cu numerele „93” și „39”.

Gabalept 400 mg se prezintă sub formă de capsule gelatinoase tari, cu cap și corp de culoare maro, conținând pulbere albă până la aproape albă, cu mici aglomerări.

Capul și corpul capsulelor sunt inscripționate fiecare cu numerele „93” și „40”.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Epilepsie

Gabapentina este indicată ca terapie adjuvantă în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și copii cu vârsta de minim 6 ani (vezi pct. 5.1).

Gabapentina este indicată ca monoterapie în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani.

##### Tratamentul durerilor din cadrul neuropatiei periferice

Gabapentina este indicată la adulți în tratamentul durerilor din cadrul neuropatiei periferice, cum sunt durerea din cadrul neuropatiei diabetice și nevralgia post-herpetică.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Pentru toate indicațiile, în tabelul 1 este descrisă schema terapeutică de stabilire treptată a dozei pentru inițierea tratamentului, recomandată pentru adulți și copii cu vârsta de minim 12 ani. Recomandările privind dozajul la copii cu vârsta sub 12 ani sunt prezentate într-un alt paragraf al acestui punct.

Tabel 1

Schema terapeutică - stabilirea treptată a dozei inițiale		
Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
300 mg o dată pe zi	300 mg de două ori pe zi	300 mg de trei ori pe zi

### Epilepsia

Epilepsia necesită, în mod normal, un tratament de lungă durată. Dozele sunt stabilite de către medicul curant în funcție de tolerabilitatea fiecărui pacient în parte și de eficacitatea tratamentului. În cazul în care medicul decide că este necesară reducerea dozei, întreruperea tratamentului sau înlocuirea cu o medicație alternativă, acest lucru trebuie să se facă treptat, pe parcursul unei perioade de minim o săptămână.

#### *Adulți și adolescenți*

În cadrul studiilor clinice, dozele eficiente au fost cuprinse între 900 și 3600 mg pe zi. Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum a fost descris în Tabelul 1 sau prin administrarea a 300 mg de trei ori pe zi, în prima zi. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului și de tolerabilitatea acestuia, doza poate fi crescută cu 300 mg pe zi la intervale de 2-3 zile, până la doza maximă de 3600 mg pe zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină. Timpul minim necesar pentru atingerea dozei de 1800 mg pe zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg pe zi este de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi de 3 săptămâni în total. Dozele mai mari de 4800 mg pe zi au fost bine tolerate în cadrul studiilor clinice de lungă durată. Doza zilnică trebuie divizată în 3 prize, iar intervalul de timp maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore, pentru a preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

#### *Copii cu vârsta de minim 6 ani*

Doza inițială trebuie să fie cuprinsă între 10 și 15 mg/kg și pe zi, iar doza eficientă este atinsă prin creșterea treptată a dozelor, pe parcursul unei perioade de aproximativ trei zile. Doza eficientă de gabapentină la copiii cu vârsta de minim 6 ani este de 25-35 mg/kg și pe zi. În cadrul unui studiu clinic de lungă durată au fost bine tolerate doze de până la 50 mg/kg și pe zi. Doza totală zilnică trebuie divizată în trei prize, iar intervalul maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale gabapentinei pentru a optimiza terapia cu acest medicament. Mai mult, gabapentina poate fi administrată în asociere cu alte medicamente antiepileptice fără influențarea concentrațiilor plasmatice ale gabapentinei sau ale concentrațiilor serice ale altor medicamente antiepileptice.

### Durerea din cadrul neuropatiei periferice

#### *Adulți*

Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum este prezentat în Tabelul 1. Alternativ, doza inițială este de 900 mg pe zi, divizată în trei prize. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului și de tolerabilitatea individuală, doza poate fi crescută cu 300 mg pe zi la intervale de 2-3 zile, până la doza maximă de 3600 mg pe zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină.

Timpul minim pentru atingerea dozei de 1800 mg pe zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg pe zi este de 2 săptămâni și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi este de 3 săptămâni în total.

Tratamentul durerilor din cadrul neuropatiei periferice, cum sunt durerile din cadrul neuropatiei diabetice sau nevralgia post herpetică, eficacitatea și siguranța administrării gabapentinei nu au fost studiate în cadrul unor

studii clinice cu durata mai mare de 5 luni. Dacă un pacient necesită tratament cu durată mai mare de 5 luni, medicul curant trebuie să evalueze starea clinică a pacientului și să stabilească necesitatea unei terapii suplimentare.

#### Recomandare pentru toate indicațiile terapeutice

La pacienții cu o stare medicală generală compromisă, adică greutate mică, status post-transplant de organe, etc., doza trebuie stabilită treptat mai lent, fie prin administrarea unor doze mai mici, fie prin administrarea la intervale de timp mai lungi.

#### Utilizarea la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

La pacienții vârstnici poate fi necesară ajustarea dozei, din cauza deteriorării funcției renale consecutive vârstei (vezi Tabelul 2). La acești pacienți pot să apară mai frecvent somnolență, edeme periferice și astenie.

#### Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Ajustarea dozelor este recomandată la pacienții cu funcție renală compromisă, așa cum este descris în Tabelul 2 și/sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

La pacienții cu insuficiență renală poate fi utilizată gabapentina, conform următoarelor recomandări de dozaj.

Tabel 2

Stabilirea dozelor de gabapentină la adulți pe baza funcției renale	
Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza zilnică totală <sup>a</sup> (mg pe zi)
≥ 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

a) Doza zilnică totală trebuie administrată fracționat în trei prize.

Dozele reduse sunt destinate pacienților cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei <79 ml/min).

b) A se administra în doză de 300 mg, la intervale de două zile.

c) Pentru pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/min, doza zilnică trebuie redusă proporțional cu clearance-ul creatininei (de exemplu, la pacienții cu clearance-ul creatininei 7,5 ml/min trebuie să se administreze o jumătate din doza zilnică a pacienților cu clearance-ul creatininei de 15 ml/min).

#### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

Pentru pacienții cu anurie care efectuează ședințe de hemodializă, care nu au fost tratați niciodată cu gabapentină, doza inițială recomandată este de 300 până la 400 mg, urmată de administrarea unei doze de 200 până la 300 mg la fiecare 4 ore de ședință de hemodializă. Gabapentina nu trebuie administrată în zilele în care pacienții nu efectuează ședințe de dializă.

Pentru pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de hemodializă, doza de întreținere de gabapentină trebuie să se bazeze pe recomandările din Tabelul 2. În plus față de doza de întreținere, se recomandă o doză suplimentară de 200 mg până la 300 mg, după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Gabapentina poate fi administrată cu sau fără alimente, iar capsula trebuie înghițită întreagă, cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul în care pacientul prezintă pancreatită acută în timpul tratamentului cu gabapentină, trebuie luată în considerare întreruperea terapiei (vezi pct. 4.8).

Deși nu există dovezi privind apariția convulsiilor de rebound în cazul gabapentinei, întreruperea bruscă a tratamentului anticonvulsivant la pacienții epileptici poate precipita apariția formei clinice denumite status epilepticus (vezi pct.4.2).

Similar altor medicamente antiepileptice, la unii pacienți poate să apară o creștere a frecvenței apariției convulsiilor sau debutul unor noi tipuri de convulsii în timpul tratamentului cu gabapentină.

Similar altor medicamente antiepileptice, la pacienții refractari la tratament, tratați cu mai mult de un medicament antiepileptic, tentativa de întrerupere a antiepilepticelor administrate concomitent cu scopul de a obține monoterapia cu gabapentină are o rată mică de succes.

Gabapentina nu este considerată eficientă pentru convulsiile primare generalizate de tipul absențelor, iar la unii pacienți poate agrava aceste crize. De aceea, gabapentina trebuie utilizată cu precauție în cazul pacienților cu crize mixte, incluzând stări de absență.

Nu au fost efectuate studii sistematice privind utilizarea gabapentinei la pacienții cu vârsta de minim 65 ani. În cadrul unui studiu dublu orb, efectuat la pacienți cu dureri neuropate, somnolența, edemele periferice și astenia au apărut într-un procent oarecum mai mare la pacienții cu vârsta de minim 65 ani, comparativ cu pacienții mai tineri. În plus față de rezultate, investigațiile clinice la această grupă de vârstă nu au indicat evenimente adverse diferite de cele observate la pacienții mai tineri.

Efectele terapiei de lungă durată cu gabapentină (mai mult de 36 de săptămâni) la copii și adolescenți asupra capacității de învățare, inteligenței și dezvoltării nu au fost studiate în mod adecvat. Ca urmare, beneficiile tratamentului de lungă durată trebuie evaluate în raport cu riscurile potențiale ale unei astfel de terapii.

##### Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta - analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideației suicidare și a comportamentului suicidar. Mecanismul apariției acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea ca gabapentina să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și a comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

##### Erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

La pacienții care au luat medicamente antiepileptice, inclusiv gabapentină, s-au raportat reacții sistemice de hipersensibilitate severe, amenințătoare de viață, cum este erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.8).

Este important de remarcat faptul că manifestările inițiale de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția nu este evidentă. În acest caz gabapentina trebuie întreruptă dacă nu se poate stabili o etiologie alternativă pentru aceste semne sau simptome.

##### Ameteală, somnolență, pierderea cunoștinței, confuzie și deteriorare mentală

Tratamentul cu gabapentină a fost asociat cu apariția simptomelor de amețeală și somnolență ceea ce poate determina accidentare (cădere) în cazul vârstnicilor. Au fost de asemenea raportate cazuri de pierdere a cunoștinței, confuzie și deteriorare mentală. Prin urmare pacienții trebuie sfătuiți să acorde atenție până ce vor deveni familiarizați cu potențialele efecte ale medicamentului.

### Abuz și dependență

Au fost raportate cazuri de abuz și dependență în baza de date de după punerea pe piață. Pacienții trebuie evaluați cu atenție în vederea stabilirii istoricului de abuz de medicamente și observarea posibilelor semne a abuzului de gabapentină, de exemplu tendință crescută de a consuma medicamente, creșterea dozelor, dezvoltare de toleranță.

### Anafilaxie

Gabapentina poate provoca anafilaxie. Semnele și simptomele aferente cazurilor raportate au inclus dificultăți la respirație, umflare a buzelor, gâtului și limbii și hipotensiune arterială, necesitând tratament de urgență. Pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea gabapentinei și să solicite asistență medicală de urgență în eventualitatea în care prezintă semne sau simptome de anafilaxie.

### Deprimare respiratorie

Gabapentina a fost asociată cu deprimare respiratorie severă. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, tratați concomitent cu substanțe cu efect depresor asupra SNC și vârstnicii pot fi expuși unui risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. La acești pacienți pot fi necesare ajustări ale dozelor administrate.

### Investigații diagnostice

În cazul determinării semi-cantitative a proteinelor totale din urină, utilizând testele dipstick, pot fi obținute rezultate fals pozitive. Ca urmare, se recomandă verificarea unor astfel de rezultate pozitive ale testelor dipstick, prin metode bazate pe alte principii analitice, cum sunt metoda biuretei, metoda turbidimetrică sau metoda de dye-binding sau utilizarea acestor metode alternative încă de la început.

Gabalept 300 mg conține colorant galben portocaliu S (E110), care poate provoca reacții alergice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși (N=12), administrarea unei capsule cu eliberare controlată care conține 60 mg morfină cu două ore înainte de administrarea unei capsule care conține gabapentină 600 mg, a determinat creșterea ASC medii a gabapentinei cu 44%, comparativ cu administrarea gabapentinei fără morfină. Ca urmare, pacienții trebuie atenți monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor de deprimare a SNC, cum este somnolența, iar doza de morfină sau de gabapentină trebuie redusă corespunzător.

Nu s-au observat interacțiuni între gabapentină și fenobarbital, fenitoină, acid valproic sau carbamazepină.

Farmacocinetica gabapentinei la starea de echilibru este similară la subiecții sănătoși și la pacienții epileptici tratați cu astfel de medicamente antiepileptice.

Administrarea concomitentă de gabapentină și contraceptive orale care conțin noretindronă și/sau etinilestradiol, nu a influențat farmacocinetica la starea de echilibru a niciunui component.

Administrarea concomitentă de gabapentină și antiacide care conțin aluminiu și magneziu, determină reducerea biodisponibilității gabapentinei cu până la 24%. Se recomandă administrarea gabapentinei la cel puțin 2 ore după administrarea antiacidului.

Eliminarea renală a gabapentinei nu este influențată de probenecid.

S-a observat o ușoară scădere a excreției renale a gabapentinei în cazul administrării concomitente cu cimetidina, dar nu se așteaptă să aibă semnificație clinică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

#### Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

Riscul malformațiilor congenitale este crescut de 2-3 ori la descendenții mamelor tratate cu un medicament antiepileptic. Malformațiile congenitale cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformații

cardiovasculare și defecte ale tubului neural. Terapia antiepileptică asociată determină un risc mai mare de malformații congenitale comparativ cu monoterapia, de aceea, este important ca monoterapia să fie indicată ori de câte ori este posibil.

Femeilor care intenționează să rămână gravide sau se află la vârsta fertilă trebuie să li se acorde sfaturi medicale de specialitate și necesitatea tratamentului antiepileptic trebuie reevaluată la femeile care doresc să rămână gravide. Tratamentul anticonvulsivant nu trebuie întrerupt brusc, deoarece acest lucru poate determina apariția convulsiilor de întrerupere, care pot avea consecințe grave, atât pentru mamă, cât și pentru copil.

Rar, s-a observat o întârziere a dezvoltării la copiii mamei cu epilepsie. Nu este posibil de stabilit diagnosticul etiologic diferențial, adică dacă întârzierea dezvoltării este cauzată de factori genetici, sociali, epilepsie maternă sau de tratamentul cu antiepileptice.

#### Riscul legat de gabapentină

Nu există date adecvate privind utilizarea gabapentinei la gravide.

Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Gabapentina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția situației în care beneficiul matern scontat depășește clar riscul potențial la făt.

Nu se poate concluziona cu precizie dacă riscul crescut de malformații congenitale este asociat cu administrarea gabapentinei în timpul sarcinii, este datorat epilepsiei în sine sau terapiei concomitente cu alte medicamente antiepileptice în timpul fiecărei sarcini evaluate.

#### Alăptarea

Gabapentina este excretată în lapte. Deoarece nu se cunosc efectele gabapentinei asupra sugarului alăptat, administrarea acesteia la mamele care alăptează se face cu prudență. Gabapentina se administrează în timpul alăptării doar dacă beneficiul terapeutic matern depășește clar riscul potențial la sugar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Gabapentina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Gabapentina acționează asupra sistemului nervos central și poate determina somnolență, amețeli și alte simptome asociate. Chiar dacă reacțiile adverse raportate au fost de intensitate ușoară sau medie, acestea pot fi potențial periculoase pentru pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje. Aceste reacții apar mai ales la începutul tratamentului și după creșterea dozelor.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienții cu epilepsie (terapie asociată sau monoterapie) sau la pacienții cu dureri neuropate sunt prezentate în lista de mai jos, clasificate pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență (foarte frecvente ( $>1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ). Atunci când o reacție adversă a fost semnalată cu frecvențe diferite în cadrul studiilor clinice, ea a fost înregistrată cu cea mai mare frecvență raportată. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### Infecții și infestări

Foarte frecvente: infecții virale

Frecvente: pneumonie, infecții respiratorii, infecții urinare, infecție, otită medie.

#### Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: leucopenie

Rare: trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții alergice (de exemplu, urticarie)

Frecvență necunoscută: anafilaxie

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie, creșterea apetitului alimentar

Mai puțin frecvente: hiperglicemie (cel mai adesea observată la pacienții cu diabet)

Rare: hipoglicemie (cel mai adesea observată la pacienții cu diabet).

Cu frecvență necunoscută: hiponatremia

#### Tulburări psihice

Frecvente: ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire

Mai puțin frecvente: agitație

Rare: halucinații

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: somnolență, amețeli, ataxie

Frecvente: convulsii, hiperkinezie, dizartrie, amnezie, tremor, insomnie, cefalee, parestezie, hipoestezie, tulburări de coordonare, nistagmus, reflexe crescute, scăzute sau absente

Mai puțin frecvente: deteriorare mentală

Rare: tulburări de mișcare (de exemplu coreoatetoză, diskinezie, distonie), pierderea cunoștinței

#### Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de vedere, cum sunt ambliopie, diplopie

#### Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: vertij

Rare: tinitus

#### Tulburări cardiace

Rare: palpitații

#### Tulburări vasculare

Frecvente: hipertensiune arterială, vasodilatație

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee, bronșită, faringită, tuse, rinită

Rare: deprimare respiratorie

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: vărsături, greață, anomalii dentare, gingivită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, constipație, uscăciunea gurii sau a gâtului, flatulență

Mai puțin frecvente: disfagie

Rare: pancreatită

#### Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită, icter

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: edem facial, purpură-în cele mai multe cazuri a fost descrisă ca echimoze determinate de traumatisme fizice, erupție cutanată, prurit, acnee

Rare: sindrom Stevens-Johnson, edem angioneurotic, eritem polimorf, alopecie

Cu frecvență necunoscută: urticarie medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct. 4.4)

#### Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale oaselor

Frecvente: artralgie, mialgie, dorsalgii, contracții musculare

Cu frecvență necunoscută: rabdomioliză

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: incontinență urinară  
Rare: insuficiență renală acută

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: impotență

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: oboseală, febră

Frecvente: edem periferic sau generalizat, mers anormal, astenie, durere, stare generală de rău, sindrom cu simptomatologie asemănătoare gripei

Mai puțin frecvente: cădere

Rare: reacție de întrerupere (cel mai frecvent anxietate, insomnie, greață, dureri, transpirații), dureri toracice.

Au fost raportate cazuri de moarte subită, dar relația cauzală cu tratamentul cu gabapentină nu a fost stabilită.

#### Investigații diagnostice

Frecvente: scăderea numărului leucocitelor, creștere în greutate

Rare: fluctuații ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat, creșterea valorilor testelor funcției hepatice

#### Leziuni, intoxicații și complicații procedurale

Frecvente: leziuni accidentale, fracturi, abraziuni

În timpul tratamentului cu gabapentină, au fost raportate cazuri de pancreatită acută. Nu este clară relația de cauzalitate cu gabapentina (vezi pct. 4.4).

La pacienții hemodializați, din cauza insuficienței renale în stadiul terminal, a fost raportată miopatia cu valori crescute de creatinkinază.

Infecțiile tractului respirator, otita medie, convulsiile și bronșitele au fost raportate numai în cadrul studiilor clinice efectuate la copii. În plus, în cadrul studiilor clinice efectuate la copii au fost raportate frecvent comportament agresiv și hiperkinezie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

La supradoze de gabapentină de până la 49 g nu a fost observată toxicitate acută, care poate pune viața în pericol. Simptomele de supradozaj includ amețeli, diplopie, dizartrie, somnolență, letargie și diaree ușoară. După un tratament de susținere a funcțiilor vitale, toți pacienții s-au recuperat complet. Absorbția redusă a gabapentinei la doze mari poate limita absorbția medicamentului și în caz de supradozaj și, în consecință, poate reduce gradul de intoxicație.

Deși gabapentina poate fi eliminată prin hemodializă, pe baza experienței anterioare s-a demonstrat faptul că, de obicei, aceasta nu este necesară. Totuși, hemodializa poate fi indicată la pacienții cu insuficiență renală severă.



Doza orală letală de gabapentină nu a fost stabilită la șoarecii și șobolanii la care s-au administrat doze mai mari de 8000 mg/kg.

Semnele de intoxicație acută la animale au inclus ataxie, dificultăți la respirație, ptoză, hipoactivitate sau hiperexcitabilitate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03AX12

#### Mecanism de acțiune

Gabapentina pătrunde rapid în creier și previne convulsiile în cazul unor modele de epilepsie la animale. Gabapentina nu prezintă afinitate pentru niciunul dintre receptorii GABAA sau GABAB și nu afectează metabolismul GABA. Nu se leagă de alți receptori ai neurotransmițătorilor cerebrali și nu interacționează cu canalele de sodiu. Gabapentina are o afinitate ridicată de legare la subunitatea  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) a canalelor de calciu voltaj dependente și se crede că legarea la subunitatea  $\alpha 2\delta$  ar putea fi implicată în efectele anticonvulsivante ale gabapentinei la animale. Testele de screening comprehensive nu sugerează nicio altă țintă a medicamentului, cu excepția  $\alpha 2\delta$ .

Dovezi din mai multe modele preclinice arată că activitatea farmacologică a gabapentinei ar putea fi mediată prin legarea la  $\alpha 2\delta$ , printr-o reducere a eliberării neurotransmițătorilor excitatori în regiuni ale sistemului nervos central. Această activitate ar putea să stea la baza efectului anticonvulsivant al gabapentinei. Relevanța acestor acțiuni ale gabapentinei asupra efectelor anticonvulsivante la oameni nu a fost încă stabilită.

Gabapentina a demonstrat eficacitate și în cazul mai multor modele preclinice de durere la animale. Se crede că legarea specifică a gabapentinei la subunitatea  $\alpha 2\delta$  provoacă o serie de acțiuni care ar putea fi responsabile pentru activitatea analgezică la modelele animale. Activitățile analgezice ale gabapentinei pot apărea la nivelul coloanei vertebrale, precum și la nivelul centrilor superiori din creier prin interacțiuni cu căile descendente inhibitoare ale durerii. Relevanța acestor proprietăți preclinice în acțiunea clinică la oameni nu este cunoscută.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic privind tratamentul adjuvant al convulsiilor parțiale, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani, a evidențiat o diferență numerică, dar ne semnificativă din punct de vedere statistic, de 50% a ratei de răspuns în favoarea gabapentinei, comparativ cu placebo. O analiză suplimentară retrospectivă a răspunsului la tratament, evaluat în funcție de vârstă, nu a evidențiat un efect semnificativ statistic al vârstei, fie ca variabilă continuă, fie intermitentă (grupe de vârstă 3-5 ani și 6-12 ani). Datele acestei analize retrospective sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Răspuns (Ameliorare cu $\geq 50\%$ ) în funcție de tratament și vârsta populației*			
Grupa de vârstă	Placebo	Gabapentină	Valoarea P
< 6 ani	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 până la 12 ani	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*Populația în intenție de tratament modificată a fost definită ca toți pacienții randomizați la medicația din studiu, care au prezentat convulsii evaluabile, timp de 28 zile, atât la momentul inițial cât și în timpul studiului dublu-orb.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime ale gabapentinei sunt atinse în decurs de 2-3 ore. Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția din doza absorbită) tinde să scadă odată cu creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută a unei capsule de 300 mg este de aproximativ 60%.

Alimentele, incluzând dieta bogată în grăsimi, nu au efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii gabapentinei.

Farmacocinetica gabapentinei nu este influențată în urma administrării dozelor repetate. Deși în studiile clinice, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei au fost cuprinse, în general, între 2 µg/ml și 20 µg/ml, astfel de concentrații nu au fost predictive pentru siguranță sau eficacitate.

Parametrii farmacocinetici ai gabapentinei sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabelul 3  
Rezumatul parametrilor farmacocinetici medii (%CV) la starea de echilibru, la intervale de 8 ore după administrarea gabapentinei

Parametrul farmacocinetic	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Medie	%CV	Medie	%CV	Medie	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (ore)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (ore)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (0-8)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
µg*oră/ml						
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

t<sub>max</sub> = timpul până la atingerea C<sub>max</sub>

T<sub>1/2</sub> = Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

ASC (0-8) = Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei

Ae% = Procentul din doza excretată nemodificată în urină de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei

NA = Nu este disponibil

### Distribuție

Gabapentina nu se leagă de proteinele plasmatice și are un volum de distribuție de 57,7 litri. La pacienții cu epilepsie, concentrațiile gabapentinei în lichidul cefalorahidian (LCR) sunt de aproximativ 20% din valoarea corespunzătoare concentrației plasmatice minime la starea de echilibru.

Gabapentina este prezentă în laptele femeilor care alăptează.

### Metabolizare

Nu există dovezi privind metabolizarea gabapentinei la om.

Gabapentina nu are efect inductor asupra funcțiilor mixte ale enzimelor hepatice oxidante, responsabile de metabolizarea medicamentului.

### Eliminare

Gabapentina este eliminată sub formă nemodificată, exclusiv pe cale renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este independent de doza administrată și este în medie între 5 până la 7 ore.

La pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul plasmatic al gabapentinei este scăzut. Viteza de eliminare, clearance-ul plasmatic și clearance-ul renal al gabapentinei sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei.

Gabapentina este eliminată din plasmă prin hemodializă. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală compromisă sau în timpul ședințelor de hemodializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica gabapentinei la copii a fost evaluată la 50 de subiecți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 12 ani. În general, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la copiii cu vârste > 5 ani sunt similare celor de la adulți, doza fiind calculată în mg/kg.

Într-un studiu de farmacocinetică ce a inclus 24 de copii sănătoși cu vârste între 1 lună și 48 de luni sau observat o expunere (ASC) mai redusă cu aproximativ 30%, o  $C_{max}$  mai mică și un clearance al creatininei mai mare raportate la masa corporală, prin comparație cu datele raportate la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani.

#### Liniaritate/non-liniaritate

Biodisponibilitatea gabapentinei (proportia absorbită din doză) scade proporțional cu creșterea dozei, ceea ce arată non-liniaritatea parametrilor farmacocinetici, care includ parametrii de biodisponibilitate (F), de exemplu: Ae%, CL/F, Vd/F. Profilul farmacocinetic de eliminare al gabapentinei (parametrii farmacocinetici care nu includ F, cum sunt CLr și  $T_{1/2}$ ) este cel mai bine descris de parametrii farmacocinetici liniari. Concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la starea de echilibru pot fi predictibile, pe baza datelor obținute după administrarea de doze unice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogeneză

Gabapentina a fost administrată în alimentație la șoareci, în doze de 200, 600 și 2000 mg/kg și zi și la șobolani în doze de 250, 1000 și 2000 mg/kg și zi, timp de doi ani. Doar la șobolanii de sex masculin, la cea mai mare doză administrată, s-a evidențiat o creștere semnificativă statistic a incidenței tumorilor celulelor acinare pancreatice. În cazul administrării la șobolani a dozei de 2000 mg/kg și zi, valorile concentrațiilor plasmatice maxime ale substanței active sunt de 10 ori mai mari decât cele determinate la om, după administrarea unei doze de 3600 mg pe zi. Tumorile celulelor acinare pancreatice, observate la masculii de șobolan, prezintă un grad mic de malignitate, nu au afectat supraviețuirea, nu au metastazat și nu au invadat țesutul înconjurător și au fost similare celor observate în cadrul grupelor de control corespondente. Relevanța pe care o au aceste tumori ale celulelor acinare pancreatice pentru riscul carcinogen la om nu este clară.

#### Mutageneză

Gabapentina nu a demonstrat potențial genotoxic. *In vitro*, la testele standard utilizând culturi bacteriene sau celule de mamifere, gabapentina nu s-a dovedit a fi mutagenă. Gabapentina nu induce apariția aberațiilor cromozomiale structurale în celulele de mamifere *in vitro* și *in vivo* și nu a indus formarea micronucleilor în celulele de măduvă osoasă prelevată de la hamsteri.

#### Afectarea fertilității

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolani, în urma administrării de doze de până la 2000 mg/kg (de aproximativ cinci ori mai mari decât doza maximă zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală).

#### Teratogeneză

Gabapentina nu crește incidența malformațiilor congenitale la descendenții șoarecilor, șobolanilor sau iepurilor, comparativ cu grupurile de control, în urma administrării de doze de până la 50, 30 respectiv 25 de ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg administrată la om (de patru, cinci, respectiv opt ori decât doza maximă zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>).

La rozătoare, gabapentina induce întârzierea osificării craniului, vertebrelor, membrilor anterioare și posterioare, fenomen indicator pentru retardul creșterii fetoșilor. Aceste efecte au apărut în urma administrării orale în timpul organogenezei, la femelele de șoarece gestante, a dozelor de 1000 sau 3000 mg/kg și zi și a dozelor de 500, 1000 sau 2000 mg/kg la șobolani, înainte de, în timpul împerecherii și pe toată durata gestației. Aceste doze sunt de aproximativ 1-5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

Nu s-au observat efecte la femelele de șoarece gestante la care s-au administrat 500 mg/kg și zi (aproximativ ½ din doza zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>)

S-a observat o creștere a incidenței hidroureterului și/sau hidronefrozei la șobolanii la care s-a administrat o doză de 2000 mg/kg și zi -într-un studiu de toxicitate asupra fertilității și asupra funcției de reproducere, 1500 mg/kg și zi -într-un studiu de teratogenitate și la dozele de 500, 1000 și 2000 mg/kg și zi -într-un studiu

privind expunerea peri-și postnatală. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută, dar au fost asociate cu întârzierea dezvoltării fetoșilor. Aceste doze sunt de aproximativ 1 până la 5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu de teratogenitate, realizat la iepuri, s-a observat o creștere a pierderilor fetale post-implantare, la doze de 60, 300 și 1500 mg/kg și zi, administrate în timpul organogenezei. Aceste doze sunt de aproximativ 1/4 până la de 8 ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg, administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

GABALEPT 300 mg

*Conținutul capsulei*

Talc

Amidon de porumb pregelatinizat

*Învelișul capsulei*

Eritrozină (E127)

Galben portocaliu S (E110)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Cerneală de *inscripționare*

Opacode Black S-1-27794 conține:

Shellac

Oxid negru de fer (E 172)

Propilenglicol

GABALEPT 400 mg

*Conținutul capsulei*

Talc

Amidon de porumb pregelatinizat

*Învelișul capsulei*

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Cerneală de *inscripționare*

Opacode Black S-1-27794 conține:

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 blistere din PVC-PVdC transparentă/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 10 blistere din PVC-PVdC alb opacă/Al a câte 10 capsule.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10650/2018/01-02

10651/2018/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației: Februarie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.