

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gabapentin Arena 100 mg capsule
Gabapentin Arena 300 mg capsule
Gabapentin Arena 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gabapentin Arena 100 mg capsule
Fiecare capsulă conține gabapentină 100 mg.

Gabapentin Arena 300 mg capsule
Fiecare capsulă conține gabapentină 300 mg.

Gabapentin Arena 400 mg capsule
Fiecare capsulă conține gabapentină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:
Gabapentin Arena 100 mg capsule
Lactoză monohidrat 14,25 mg

Gabapentin Arena 300 mg capsule
Lactoză monohidrat 42,75 mg

Gabapentin Arena 400 mg capsule
Lactoză monohidrat 57 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gabapentin Arena 100 mg capsule
Capsule
Capsule nr. 3 cu cap verde deschis opac și corp ivoriu opac, conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Gabapentin Arena 300 mg capsule
Capsule
Capsule nr. 0, cu cap verde închis opac și corp alb opac, conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Gabapentin Arena 400 mg capsule

Capsule

Capsule nr. 0, cu cap verde închis opac și corp alb opac, conținând pulbere de culoare albă până la aproape albă.

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 minimum 6 ani (vezi cpt. 5.1).

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

Tratamentul durerii din cadrul neuropatiei periferice.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru toate indicațiile, în tabelul 1 este descrisă schema terapeutică de stabilire treptată a dozei pentru inițierea tratamentului, recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani. Recomandările privind dozajul la copii cu vârsta sub 12 ani sunt prezentate în cadrul unui subtitlu separat al acestui punct.

Tabel 1		
SCHEMA TERAPEUTICĂ – CREȘTEREA 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

Întreruperea tratamentului cu gabapentină

În conformitate cu practica medicală curentă, dacă este necesară întreruperea tratamentului, se recomandă ca aceasta să se efectueze treptat, în interval de minimum o săptămână, indiferent de indicația terapeutică.

Epilepsie

Epilepsia necesită, în mod normal, un tratament pe termen lung. Dozele sunt stabilite de către medicul curant în funcție de tolerabilitatea fiecărui pacient în parte și de eficacitatea tratamentului.

Adulți și adolescenți:

În cadrul studiilor clinice, dozele eficiente au fost cuprinse între 900 și 3600 mg pe zi. Tratamentul poate fi inițiat prin creșterea treptată a dozei, așa cum a fost descris în Tabelul 1 sau prin administrarea a 300 mg de trei ori pe zi (TID), în prima zi. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului și de tolerabilitatea acestuia, doza poate fi crescută cu câte 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 creșterea 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 este de 3 săptămâni în total. Dozele mai mici de 4800 mg pe zi au fost bine tolerate în cadrul studiilor clinice de lungă durată. Doza zilnică trebuie divizată în 3 doze, 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 / zi, iar doza eficace este atinsă prin creșterea treptată a dozelor, pe parcursul unei perioade de aproximativ trei zile. Doza eficace de gabapentină la copiii cu vârsta de minimum 6 ani este de 25 până la 35 mg/kg / zi. În cadrul unui studiu clinic de lungă durată au fost bine tolerate doze de până la 50 mg/kg / 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 creșterea treptată a dozei, așa cum este prezentat în Tabelul 1. Alternativ, doza inițială este de 900 mg pe zi, divizată egal în trei doze. 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 creșterea 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 în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi este de 3 săptămâni în total.

În tratamentul durerii 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 pentru durerea din cadrul neuropatiei periferice, cu durată mai mare de 5 luni, medicul curant trebuie să evalueze starea clinică a pacientului și să stabilească necesitatea unei terapii suplimentare.

Recomandări pentru toate indicațiile terapeutice

La pacienții cu o stare medicală generală compromisă, adică greutate mică, status post-transplant de organe, etc., doza trebuie crescută 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). Somnolența, edeme periferice și astenia pot să apară mai frecvent la pacienții vârstnici.

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 utilizat Gabapentin Arena 100 mg capsule, conform următoarelor recomandări de dozaj.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza totală zilnică ^a (mg/zi)
80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Doza zilnică totală trebuie administrată în trei doze. Dozele reduse sunt pentru pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 79 ml/min)

^b Pentru administrarea a 300 mg, la intervale de două zile

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

Utilizarea la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă

Pentru pacienții anurici, care efectuează ședințe de hemodializă, care nu au fost tratați niciodată cu gabapentină, se recomandă o doză de încărcare de 300 până la 400 mg, urmată, ulterior, de 200 până la 300 mg gabapentină, la fiecare 4 ore de ședință de hemodializă. Gabapentina nu trebuie administrată în zilele în care pacienții nu efectuează ședințe de dializă.

La pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de hemodializă, doza de întreținere de gabapentină se stabilește pe baza recomandărilor de stabilire a dozei prezentate în Tabelul 2. În plus față de doza de întreținere, se recomandă o doză suplimentară de 200 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 și trebuie înghițită întreagă, cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la gabapentină, alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideeație 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 ideaii 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.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideaii 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 ideaii suicidară și comportament suicidar.

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 întrerupere în cazul gabapentinei, întreruperea bruscă a tratamentului anticonvulsivant la pacienții epileptici poate precipita apariția unui episod epileptic (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente antiepileptice, la unii pacienți poate să apară o creștere a frecvenței apariției crizelor convulsive 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 crizele convulsive 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 aceste rezultate, investigațiile clinice la această grupă de vârstă nu au indicat un profil al evenimentelor adverse diferit de cel observat la pacienții mai tineri.

Efectele terapiei pe termen lung 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 pe termen lung trebuie evaluate în raport cu riscurile potențiale ale unei astfel de terapii.

Erupții cutanate tranzitorii medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Au fost raportate reacții adverse de hipersensibilitate sistemică, severe, cu potențial amenințător pentru viață cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice incluzând gabapentina (vezi pct. 4.8).

Este important de precizat că manifestări timpurii de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot să fie prezente chiar dacă erupțiile cutanate nu sunt evidente. Când astfel de semne sau simptome sunt prezente, pacientul trebuie evaluat imediat. Dacă nu se poate stabili o etiologie alternativă pentru semne sau simptome, administrarea gabapentinei trebuie întreruptă.

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.

Gabapentin Arena capsule conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 2 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 atent 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

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 poate determina 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, iar 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 mamelor 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 care 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.

Gabapentina este excretată în laptele uman. 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 sau 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 sau 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 ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10,000$). 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. Reacțiile adverse raportate în experiența după punerea pe piață sunt incluse în lista de mai jos, cu litere italice, ca fiind „Cu frecvență necunoscută” (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Sistemul	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	
Foarte frecvente	Infecție virală
Frecvente	Pneumonie, infecție respiratorie, infecție a tractului urinar, infecție, otită medie
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente	leucopenie
Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	reacții alergice (de exemplu, urticarie)
Cu frecvență necunoscută	sindrom de hipersensibilitate, reacție sistemică cu o simptomatologie variabilă care poate include febră, eritem cutanat tranzitoriu, hepatită, limfadenopatie, eozinofilie și uneori alte semne și simptome

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente anorexie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice

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

Cu frecvență necunoscută halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente somnolență, amețeli, ataxie

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

Mai puțin frecvente hipokinezie

Cu frecvență necunoscută alte tulburări de mișcare (de exemplu, coreoatetoză, diskinezie, distonie)

Tulburări oculare

Frecvente tulburări de vedere, cum sunt ambliopie, diplopie

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente vertij

Cu frecvență necunoscută tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente palpitații

Tulburări vasculare

Frecvente hipertensiune arterială, vasodilatație

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente dispnee, bronșite, faringite, tuse, rinite

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente vărsături, greață, anomalii dentare, gingivită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, constipație, uscăciune oro-faringiană, flatulență

Cu frecvență necunoscută pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută hepatită, icter

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

Cu frecvență necunoscută sindrom Stevens-Johnson, edem angioneurotic, eritem polimorf, alopecie, erupție cutanată tranzitorie cu eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct.4.4)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente artralgie, mialgie, dorsalgii, contracții musculare

Cu frecvență necunoscută mioclonie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută insuficiență renală acută, incontinență urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente impotență
Cu frecvență necunoscută hipertrofia sânilor, ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente fatigabilitate, febră
Frecvente edeme periferice, tulburări de mers, astenie, dureri, stare generală de rău, manifestări asemănătoare gripei
Mai puțin frecvente edem generalizat
Cu frecvență necunoscută reacții de întrerupere (cel mai frecvent anxietate, insomnie, greață, dureri, transpirații), dureri toracice. Au fost raportate cazuri de moarte subită, inexplicabilă, dar relația cauzală cu tratamentul cu gabapentină nu a fost stabilită.

Investigații diagnostice

Frecvente scăderea WBC (numărul de leucocite), creștere în greutate
Mai puțin frecvente creșterea valorilor testelor funcției hepatice GOT (AST), GPT (ALT) și bilirubină
Cu frecvență necunoscută fluctuații ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

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 pacienți hemodializați cu insuficiență renală în stadiu terminal, a fost raportată miopatie cu concentrații crescute ale creatinfosfokinazei.

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 <http://www.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.

Supradozele de gabapentină, în special în combinație cu alte medicamente deprimante ale SNC pot să determine comă.

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 excitabilitate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice; alte antiepileptice, cod ATC: N03AX12

Mecanismul exact de acțiune al gabapentinei nu este cunoscut.

Gabapentina este înrudită structural cu neurotransmițătorul GABA (acidul gamma-aminobutiric), dar mecanismul său de acțiune este diferit de cel al altor substanțe active care interacționează cu sinapsele GABA, incluzând valproat, barbiturice, benzodiazepine, inhibitori ai transaminazelor GABA, inhibitori ai recaptării GABA, agoniști GABA și pro-medicamente GABA. Studiile *in vitro* realizate cu gabapentină marcată radioactiv au evidențiat în țesutul creierului de șobolan un situs nou de legare al peptidei, la nivelul neocortexului și hipocampusului, cu o posibilă implicare în acțiunea anticonvulsivantă și analgezică a gabapentinei și a derivaților săi structurali. Locul de legare al gabapentinei a fost identificat ca fiind subunitatea alfa₂-delta a canalelor de calciu voltaj dependente.

La concentrații relevante clinic, gabapentina nu se leagă de alți receptori ai neurotransmițătorilor cerebrali sau ai altor medicamente, incluzând receptorii GABA_A, GABA_B, benzodiazepinici, glutamatergici, glicinerfici, sau N-metil-d-aspartat.

In vitro, gabapentina nu interacționează cu canalele de sodiu, spre deosebire de fenitoină și carbamazepină. Anumite teste efectuate *in vitro* au evidențiat faptul că gabapentina reduce parțial răspunsul la agonistul glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA), dar numai la concentrații mai mari de 100 μM, care nu sunt atinse *in vivo*. *In vitro*, gabapentina reduce într-o mică măsură eliberarea neurotransmițătorilor monoaminici. La șobolani, administrarea gabapentinei crește turnover-ul GABA în mai multe zone ale creierului, în mod similar cu valproatul de sodiu, deși acesta acționează în zone diferite. Relevanța acestor acțiuni diferite ale gabapentinei cu privire la efectele anticonvulsivante, rămâne a fi stabilită. La animale, gabapentina pătrunde rapid în creier și previne convulsiile declanșate de electroșocurile maxime sau de substanțele chimice cu efect convulsivant, incluzând inhibitori ai sintezei GABA, precum și în cazul modelelor de crize convulsive genetice.

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 nesemnificativă 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 $\mu\text{g/ml}$ și 20 $\mu\text{g/ml}$, 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_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (ore)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (ore)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{\max} = Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

t_{\max} = Timpul necesar pentru atingerea C_{\max}

T1/2 = 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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 s-au 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 (proporția 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 plasmatică 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 șobolani 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 plasmatică 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/m² suprafață corporală).

Teratogeneza

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/m²).

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/m².

Nu s-au observat efecte la femelele de șoarece gestante la care s-au administrat 500 mg/kg și zi (aproximativ 1/2 din doza zilnică administrată la om, exprimată în mg/m²)

S-a observat o creștere a incidenței hidroureterului și/sau hidronefrozei la șobolani 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,
- 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/m².

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/m².

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gabapentin Arena 100 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Cap verde deschis opac:

Galben de quinolină (E 104)

Indigo carmin (E 132)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Corp alb ivoriu opac:

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Gabapentin Arena 300 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Cap verde închis opac:

Oxid galben de fer (E 172)

Indigo carmin (E 132)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Corp alb opac

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Gabapentin Arena 400 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Cap verde închis opac:

Oxid galben de fer (E 172)

Indigo carmin (E 132)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Corp alb opac:

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 blistere din PVC-PVDC/Al, a câte 10 capsule fiecare

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A
Str Ștefan Mihăileanu, nr 31, sector 2, București, cod 024022
România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11942/2019/01
11943/2019/01
11944/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019