

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grimodin 100 mg capsule
Grimodin 300 mg capsule
Grimodin 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă de 100 mg conține gabapentină 100 mg.
Fiecare capsulă de 300 mg conține gabapentină 300 mg.
Fiecare capsulă de 400 mg conține gabapentină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă de 100 mg conține lactoză 14,25 mg (sub formă de lactoză monohidrat).
Fiecare capsulă de 300 mg conține lactoză 42,75 mg (sub formă de lactoză monohidrat).
Fiecare capsulă de 400 mg conține lactoză 57 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Grimodin 100 mg

Capsule de mărime "3", cu capac de culoare verde și corp de culoarea fildeșului, conținând pulbere albă sau aproape albă.

Grimodin 300 mg

Capsule de mărime "0", cu capac de culoare verde și corp de culoare albă, conținând pulbere albă sau aproape albă.

Grimodin 400 mg

Capsule de mărime "0", cu capac de culoare verde și corp de culoare albă, conținând pulbere albă sau 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 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 adolescenți 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 – 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 clinică curentă, în cazul în care tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să se facă treptat, pe parcursul unei perioade de minim 1 săptămână, indiferent de indicația terapeutică.

Epilepsie

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 .

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 doze, iar intervalul de timp maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore, pentru a preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Copii și adolescenți (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 zi. În cadrul unui studiu clinic de lungă durată au fost bine tolerate doze de până la 50 mg/kg și zi. Doza totală zilnică trebuie divizată în trei doze, iar intervalul maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore.

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

În 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 unui tratament suplimentar.

Recomandare pentru toate indicațiile terapeutice

La pacienții cu o stare medicală generală compromisă, adică greutate corporală 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 mari.

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 utilizat Grimodin 100 mg capsule, 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 ^a (mg pe 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 fracționat în trei doze.

Dozele scăzute 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 scăzută proporțional cu clearance-ul creatininei (de exemplu la pacienții cu clearance-ul creatininei 7,5 ml/min trebuie să se administreze jumătate din doza zilnică a pacienților cu clearance-ul creatininei de 15 ml/min).

Utilizarea la 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 mg până la 400 mg, urmată de administrarea unei doze de 200 mg 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 fie în conformitate cu 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 întregă, 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

Ideație 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 placebo controlate 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 aparținătorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

Pancreatită acută

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

Convulsii

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 denumită status epilepticus (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente antiepileptice, la unii pacienți poate să apară o creștere a frecvenței de apariție a 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 în tratamentul convulsiilor primare generalizate, cum sunt cele de tipul absențelor și, la unii pacienți, poate agrava aceste convulsii. Ca urmare, gabapentina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu convulsii mixte, incluzând cele de tipul absențelor.

Amețeli, somnolență, pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală

Tratamentul cu gabapentină a fost asociat cu apariția amețelilor și a somnolenței, care pot crește frecvența leziunilor accidentale (căderi) la persoanele vârstnice. De asemenea, după punerea pe piață au fost raportate pierdere a conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți până când se familiarizează cu efectele potențiale ale medicamentului.

Utilizare concomitentă cu opioide

Pacienții care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie monitorizați cu atenție în vederea semnelor de depresie a sistemului nervos central (SNC) cum sunt somnolență, sedare și depresie respiratorie. Pacienții care utilizează concomitent gabapentină și morfină pot prezenta creșteri ale concentrațiilor de gabapentină. Doza de gabapentină sau opioide trebuie scăzută în mod corespunzător (vezi pct. 4.5).

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.

Utilizare la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

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 evenimente adverse diferite față de cele observate la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Efectele tratamentului 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.

Abuz și dependență

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de utilizare abuzivă și dependență. Pacienții trebuie evaluați cu atenție pentru antecedente de abuz de droguri și trebuie observate posibilele semne ale utilizării abuzive de gabapentină, de exemplu comportamentul de căutare a drogurilor, creșterea dozei, apariția toleranței.

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.

Erupție cutanată tranzitorie medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (EMESS)

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice inclusiv gabapentină pentru diverse indicații, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave, care pun viața în pericol cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii cu eozinofilie și simptome sistemice (EMESS) determinate de medicamente (vezi pct. 4.8).

Este important de semnalat că manifestări timpurii de hipersensibilitate, cum este pirexia sau adenopatia limfatică pot fi prezente chiar și în cazul în care erupțiile cutanate tranzitorii nu sunt evidente. În cazul prezenței acestor semne sau simptome pacientul trebuie evaluat imediat. Administrarea gabapentinei trebuie întreruptă dacă nu se poate stabili o altă etiologie a acestor semne sau simptome.

Analize de laborator

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.

Fiecare capsulă de Grimodin 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

Există raportări spontane și raportări din literatura de specialitate de depresie respiratorie și/sau sedare la utilizarea concomitentă de gabapentină și opioide. În unele dintre aceste raportări, autorii consideră

acest aspect de interes special la utilizarea concomitentă de gabapentină și opioide, mai ales la pacienții vârstnici.

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 care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie atent monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor de deprimare a SNC, cum este somnolența, sedarea și depresia respiratorie iar doza de morfină sau de gabapentină trebuie scăzută corespunzător.

Nu a fost observată nicio interacțiune 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 aceste 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 medicament.

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

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 ca aceasta 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. De asemenea, 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. Este imposibil 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 femeile 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 asociat cu administrarea gabapentinei în timpul sarcinii, este datorat epilepsiei în sine sau tratamentului concomitent cu alte medicamente antiepileptice în timpul fiecărei sarcini evaluate.

Alăptarea

Gabapentina este eliminată în laptele uman. Deoarece nu se cunosc efectele gabapentinei asupra sugarului, 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 pentru sugar.

Fertilitatea

Nu există niciun efect asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

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 inițierea 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 ($< 1/10000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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 plus reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt incluse la „Cu frecvență necunoscută” și sunt prezentate mai jos cu litere în stil italic.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate sisteme și organe

Infecții și infestări

Foarte frecvente

Frecvente

Reacții adverse

Infecții virale

Pneumonie, infecții respiratorii, infecții urinare, infecții, otită medie.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente

Cu frecvență necunoscută

Leucopenie

trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente

Cu frecvență necunoscută

reacții alergice (de exemplu urticarie)
sindrom de hipersensibilitate, reacție sistemică cu simptome variate care pot include pirexie, erupții cutanate tranzitorii, hepatită, adenopatie limfatică, eozinofilie, și uneori alte semne și simptome anafilaxie

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente	anorexie, creștere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	hiperglicemie (cel mai des observată la pacienții cu diabet zaharat)
Rare	hipoglicemie (cel mai des observată la pacienții cu diabet zaharat)
Cu frecvență necunoscută	<i>hiponatremie</i>
Tulburări psihice	
Frecvente	ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire
Mai puțin frecvente	agitație
Cu frecvență necunoscută	<i>halucinații</i>
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	hipokinezie, afectare mentală
Rare	pierdere a conștienței
Cu frecvență necunoscută	<i>alte tulburări de mișcare (de exemplu coreoatetoză, diskinezie, distonie)</i>
Tulburări oculare	
Frecvente	tulburări de vedere, cum sunt ambliopie, diplopie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	vertij
Cu frecvență necunoscută	<i>tinitus</i>
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	dispnee, bronșite, faringite, tuse, rinite
Rare	deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	vărsături, greață, anomalii dentare, gingivită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, constipație, uscăciune oro-faringiană, flatulență
Mai puțin frecvente	disfagie
Cu frecvență necunoscută	<i>pancreatită</i>
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	<i>hepatită, icter</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	edem facial, purpură-în cele mai multe cazuri a fost descrisă ca echimoze determinate de

Cu frecvență necunoscută
traumatisme fizice, erupție cutanată tranzitorie, prurit, acnee
sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem polimorf, alopecie, erupție cutanată tranzitorie medicamentoasă cu simptome sistemice (vezi pct. 4.4)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente
artralgie, mialgie, dorsalgii, contracții musculare

Cu frecvență necunoscută
rabdomioliză, mioclonii

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
hipertrofie a sânilor, ginecomastie, disfuncții sexuale (inclusiv modificări ale libido-ului, probleme de ejaculare și anorgasmie)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente
oboseală, pirexie

Frecvente
edeme periferice, mers anormal, astenie, dureri, stare generală de rău, sindrom cu simptomatologie similară gripei

Mai puțin frecvente
edeme generalizate, căderi
Cu frecvență necunoscută
reacții adverse 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
scădere a numărului leucocitelor, creștere ponderală

Mai puțin frecvente
creștere a valorilor testelor funcției hepatice GOT (AST), GPT (ALT) și a bilirubinei

Cu frecvență necunoscută
valori crescute ale creatinfosfokinazei plasmatice.

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Frecvente
leziuni accidentale, fracturi, dermabraziuni

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 care efectuează ședințe de hemodializă datorită insuficienței renale în stadiu final a fost raportată miopatie cu concentrații ridicate ale creatinkinazei.

Copii și adolescenți

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
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La supradoze cu 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, pierdere a conștienței, letargie și diaree ușoară. După un tratament de susținere a funcțiilor vitale, toți pacienții s-au recuperat complet. Absorbția scăzută a gabapentinei la doze mari poate limita absorbția medicamentului și în caz de supradozaj și, în consecință, poate scădea gradul de intoxicație.

Supradozajul cu gabapentină, în special în asociere cu alte medicamente deprimante ale SNC, poate duce la 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 hiperexcitabilitate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, Alte antiepileptice, codul ATC: N03AX12

Mecanism de acțiune

Gabapentina ajunge cu ușurință la nivelul creierului și previne convulsiile la un număr de modele de epilepsie la animal. Gabapentina nu are afinitate pentru receptorul GABAA sau GABAB, și nu alterează metabolismul GABA. Nu se leagă de alți receptori ai neurotransmițătorilor din creier și nu interacționează cu canalele de sodiu. Gabapentina se leagă cu afinitate mare de subunitatea $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) a canalelor de calciu voltaj dependente și se presupune că legarea de subunitatea $\alpha 2\delta$ poate fi implicată în efectele antiepileptice ale gabapentinei la animale. Screening-ul de tip panou larg nu sugerează nicio altă țintă a medicamentului, decât $\alpha 2\delta$.

Dovezile din mai multe modele preclinice informează că activitatea farmacologică a gabapentinei poate fi mediată prin legarea de $\alpha 2\delta$, printr-o scădere a eliberării de neurotransmițători excitatori în regiuni ale sistemului nervos central. Această activitate poate sta la baza activității anticonvulsivante a gabapentinei. Relevanța acestor acțiuni ale gabapentinei pentru efectele anticonvulsivante la om rămâne a fi stabilită.

De asemenea, gabapentina a demonstrat eficacitate în mai multe modele de durere preclinică la animal. Legarea specifică a gabapentinei de subunitatea $\alpha 2\delta$ se presupune că determină mai multe acțiuni diferite care pot fi responsabile pentru activitatea analgezică la modelele animale. Acțiunile

analgice ale gabapentinei pot apărea în măduva spinării precum și în centrele superioare ale creierului prin interacțiuni cu căile descendente de inhibare a durerii. Relevanța acestor proprietăți preclinice pentru efectele clinice la om 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 PITM*			
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 plasmatic maxime ale gabapentinei au fost 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 plasmatic 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

Parametrii farmacocinetici medii (% CV) la starea de echilibru, la intervale de 8 ore după administrarea gabapentinei

Parametrul farmacocinetic	300mg (N=7)		400mg (N=14)		800mg (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)
$T_{1/2}$ (ore)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC _(0-8 ore)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$\mu\text{g} \cdot \text{oră/ml}$						
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}

$T_{1/2}$ = Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

ASC₀₋₈ = Aria de sub curba concentrației plasmatic în funcție de timp, de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei

$A_e\%$ = 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 variază de la 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 > 5 ani sunt similare celor de la adulți, doza fiind calculată în mg/kg.

Într-un studiu de farmacocinetică, la care au participat 24 de pacienți copii și adolescenți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 48 luni, au fost observate o scădere cu aproximativ 30% a ariei de sub curbă (ASC), scăderea C_{max} și creșterea clearance-ului pe greutate corporală, comparativ cu datele disponibile raportate la copii cu vârsta mai mare de 5 ani.

Linearitate/non-linearitate

Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția absorbită din doză) scade proporțional cu creșterea dozei, ceea ce arată non-linearitatea parametrilor farmacocinetici, care includ parametrii de biodisponibilitate (F), de exemplu: $A_e\%$, Cl, Vd/F. Profilul farmacocinetic de eliminare al gabapentinei (parametrii farmacocinetici care nu includ F, cum sunt Cl_r și $T_{1/2}$) este cel mai bine descris de parametrii farmacocinetici lineari. 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 prin intermediul alimentației 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. De aceea, 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^2 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/m^2).

La rozătoare, gabapentina induce întârzierea osificării craniului, vertebrelor, membrilor anterioare și posterioare, fenomen indicator pentru retardul creșterii feteșilor. 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^2 .

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/m^2).

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 feteșilor.

Aceste doze sunt de aproximativ 1 până la 5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, exprimată în mg/m^2 .

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^2 .

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fiecare capsulă conține :

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Grimodin 100 mg capsule (nr.3)

Capacul capsulei

Indigotină (E 132)

Galben de chinolină (E 104)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Corpul capsulei

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Grimodin 300 mg capsule(nr. 0)

Capacul capsulei

Indigotină (E132)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Grimodin 400mg capsule (nr. 0)

Capacul capsulei

Indigotină (E132)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Grimodin 100 mg capsule

Cutie cu 20, 50, 60 capsule în blistere din PVC-PVDC/Al

Grimodin 300 mg capsule

Grimodin 400 mg capsule

Cutie cu 40, 50, 56, 60, 80, 98 sau 180 capsule în blistere din PVC-PVDC/Al

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106 Kereszturi ut 30-38, Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5666/2013/01-03
5667/2013/01-07
5668/2013/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Mai 2009
Reînnoirea autorizației – Iunie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020