

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabapentin Aurovitas, 100 mg, kapsułki, twarde
Gabapentin Aurovitas, 300 mg, kapsułki, twarde
Gabapentin Aurovitas, 400 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 100 mg gabapentyny.
Każda kapsułka, twarda zawiera 300 mg gabapentyny.
Każda kapsułka, twarda zawiera 400 mg gabapentyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Gabapentin Aurovitas, 100 mg, kapsułki, twarde:

Biało – białe, w rozmiarze „3”, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „D” na białym wieczku i „02” na białym korpusie nadrukowane czarnym tuszem spożywczym, zawierające biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Gabapentin Aurovitas, 300 mg, kapsułki, twarde:

Żółto – żółte, w rozmiarze „1”, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „D” na żółtym wieczku i „03” na żółtym korpusie nadrukowane czarnym tuszem spożywczym, zawierające biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

Gabapentin Aurovitas, 400 mg, kapsułki, twarde:

Pomarańczowo – pomarańczowe, w rozmiarze „0”, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „D” na pomarańczowym wieczku i „04” na pomarańczowym korpusie nadrukowane czarnym tuszem spożywczym, zawierające biały lub prawie biały, krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

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

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia opisano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się stosować u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części tego punktu.

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA NA POCZĄTKU LECZENIA		
Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3
300 mg raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę

Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, odstawienie gabapentyny powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

Padaczka

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

Dorośli i młodzież:

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę wynosi łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę wynosi łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągnana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na produkt leczniczy i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych pólpaściu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent wymagał będzie podawania produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność stosowania dalszego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej – stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

Osoby starsze (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe, astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się zmodyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek mogą zostać zastosowane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA NIEWYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobowaa (mg/dobę)
≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150 ^b – 600
< 15 ^c	150 ^b – 300

^a Całkowita dawka dobową powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Redukcję dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 ml/min).

^b Należy podawać 300 mg, co drugi dzień.

^c W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 7,5 ml/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 ml/min).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializie

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdym 4 godzinach hemodializy. W dniach pomiędzy hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy ustalić na podstawie zaleceń dotyczących dawkowania zawartych w Tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej zaleca się podawanie 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zaobserwowano u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwpadaczkowym z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań z placebo, oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem gabapentyny.

Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych.

Ostre zapalenie trzustki

Jeśli w trakcie stosowania gabapentyny u pacjenta rozwinie się ostre zapalenie trzustki, powinno się rozważyć odstawienie gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Napady drgawkowe

Pomimo braku dowodów na występowanie napadów drgawkowych z odbicia po zastosowaniu gabapentyny, nagłe odstawienie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych u pacjentów z padaczką może wywołać stan padaczkowy (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, próby odstawienia dodatkowych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych u pacjentów opornych na terapię, leczonych więcej niż jednym przeciwpadaczkowym produktem leczniczym, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny produkt leczniczy w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości. U niektórych pacjentów może je nawet nasilać. W związku z tym u pacjentów z napadami mieszanymi, w tym z napadami nieświadomości, gabapentynę należy stosować ostrożnie.

Leczenie gabapentyną wiązało się z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (na skutek upadku). Po wprowadzeniu do obrotu raportowano również przypadki utraty przytomności, uczucia splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy poinformować pacjentów, aby zachowali ostrożność, dopóki nie poznają potencjalnych działań produktu leczniczego.

Anafilaksja

Gabapentyna może być przyczyną anafilaksji. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w zgłaszanych przypadkach obejmowały trudności w oddychaniu, obrzęk warg, gardła i języka, oraz niedociśnienie wymagające leczenia w nagłych wypadkach. Pacjentom należy zalecić odstawienie gabapentyny i szukanie natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia oznak lub objawów anafilaksji (patrz punkt 4. 8).

Jednoczesne stosowanie z opioidami

Pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa. U pacjentów, którzy jednocześnie stosowali gabapentynę i morfinę, może dojść do wzrostu stężeń gabapentyny. W takich przypadkach należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub opioidów (patrz punkt 4.5).

Osoby starsze (powyżej 65 lat)

Nie przeprowadzono systematycznych badań z gabapentyną u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z bólem neuropatycznym senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych niż u pacjentów młodszych. Oprócz tego badania kliniczne w tej grupie nie wskazują, aby profil działań niepożądanych różnił się od profilu działań niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń.

Nadużywanie i uzależnienie

Przypadki nadużywania gabapentyny i uzależnienia od gabapentyny zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy dokładnie przeanalizować dane z wywiadu dotyczące nadużywania przez pacjenta produktów leczniczych i obserwować go pod kątem ewentualnych objawów nadużywania gabapentyny, tj. poszukiwania środka uzależniającego, zwiększania dawki, rozwoju tolerancji.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu przeciwpadaczkowym, w tym gabapentynę, stwierdzono występowanie ciężkich, zagrażających życiu, układowych reakcji nadwrażliwości, takich jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.8).

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

Badania laboratoryjne

Podczas półilościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową,

turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo też oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją raporty sporządzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz opisy przypadków w literaturze dotyczące depresji oddechowej i (lub) uspokojenia polekowego, związanych ze stosowaniem gabapentyny i opioidu. W niektórych z tych raportów autorzy wyrazili szczególne zaniepokojenie, w związku ze skojarzonym stosowaniem gabapentyny i opioidów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), kiedy 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny uległa zwiększeniu o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa, a dawkę gabapentyny lub opioidu odpowiednio zmniejszać.

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

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze jest podobna.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyntron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i zobojętniających produktów leczniczych zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu zobojętniającego produktu leczniczego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma, jak się uważa, większego znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zagrożenia związane z padaczką oraz generalnie stosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych

U potomstwa matek przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze ryzyko wad wrodzonych jest 2 – 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Do najczęściej występujących zalicza się rozszczep podniebienia, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Przyjmowanie kilku przeciwpadaczkowych produktów leczniczych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych niż w przypadku monoterapii, w związku z czym stosowanie monoterapii jest bardzo ważne. Kobiety, co do których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, lub kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy zrewidować. Nie wolno nagle odstawiać przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka.

Opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką obserwowano rzadko. Nie ustalono, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką u matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gabapentyny nie powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka ze względu na obecność padaczki oraz równoczesnego stosowania przeciwpadaczkowych produktów leczniczych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Karmienie piersią

Gabapentyna wydzielana jest do mleka ludzkiego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentyna powinna być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w sposób oczywisty przeważają nad zagrożeniami.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu gabapentyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wspomniane działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako produkt wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i oznaczono kursywą poniżej.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
---------------------------------	-----------------------

<p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często</p> <p>Często</p>	<p>zakażenie wirusowe</p> <p>zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego</p>
<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Częstość nieznana</p>	<p>leukopenia <i>trombocytopenia</i></p>
<p>Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>reakcje alergiczne (np. pokrzywka)</p> <p><i>zespół nadwrażliwości, reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, anafilaksję (patrz punkt 4.4)</i></p>
<p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>jadłowstręt, wzmożone łaknienie</p> <p>hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą) hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą) hiponatremia</p>
<p>Zaburzenia psychiczne Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia</p> <p>pobudzenie</p> <p><i>omamy</i></p>
<p>Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często</p> <p>Często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko Częstość nieznana</p>	<p>senność, zawroty głowy, ataksja</p> <p>drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy</p> <p>zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne</p> <p>utrata przytomności <i>inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)</i></p>
<p>Zaburzenia oka Często</p>	<p>zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie,</p>

Zaburzenia ucha i błędnika Często Częstość nieznana	podwójne widzenie zawroty głowy <i>szum uszny</i>
Zaburzenia serca Niezbędnie często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe Często	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia <i>zapalenie trzustki</i>
Częstość nieznana	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Częstość nieznana	<i>zapalenie wątroby, żółtaczka</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Częstość nieznana	<i>zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, lysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	ból stawów, ból mięśni, ból pleców, drganie mięśni <i>rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni</i>
Częstość nieznana	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Częstość nieznana	<i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często	impotencja
Częstość nieznana	<i>hipertrofia piersi, ginekomastia, zaburzenia czynności seksualnych (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji oraz brak orgazmu)</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie,

Niezbyt często	ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Częstość nieznana	obrzęki uogólnione
Badania diagnostyczne	<i>objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagle zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.</i>
Często	leukopenia, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT(AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny
Częstość nieznana	<i>zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
Często	upadki
Niezbyt często	

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem gabapentyny, a tym powikłaniem jest jednak niejasny (patrz punkt 4.4).

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu gabapentyny z zastosowaniem dawek do 49 g nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźna mowa, ospałość, utrata przytomności, letarg i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

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

Choć gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, w oparciu o dotychczasowe doświadczenia postępowanie to nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03 AX12

Mechanizm działania

Gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABA_A ani GABA_B i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekazników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Sugerowano, że wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania tego produktu leczniczego poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$, może dojść do zmniejszenia uwalniania przekazników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna także wykazuje skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Sugerowano, że swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ prowadzi do wystąpienia kilku różnych efektów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. Działanie przeciwbólowe gabapentyny może występować zarówno w obrębie rdzenia kręgowego, jak i w obrębie wyższych ośrodków mózgowych dzięki oddziaływaniom ze zstępującymi szlakami hamującymi ból. Znaczenie tych właściwości przedklinicznych dla efektu klinicznego u ludzi jest nieznanne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne dotyczące terapii dodanej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (po fakcie) odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku nie wykazały statystycznie istotnego wpływu wieku, ani jako zmiennej ciągłej, ani dychotomicznej (grupy wiekowe 3-5 oraz 6-12 lat).

Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* (po fakcie) podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź ($\geq 50\%$ potwierdzona) w zależności od leczenia i wieku populacji MITT*			
Kategoria wiekowa	Placebo	Gabapentyna	Wartość - P
< 6 lat	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
od 6 do 12 lat	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „modified intent to treat”(MITT) została określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne w ciągu 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i podwójnie ślepej fazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach.

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta z wysoką zawartością tłuszczu, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 µg/ml do 20 µg/ml, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 3.

Tabela 3
Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny
w stanie stacjonarnym podczas stosowania produktu leczniczego co 8 godzin (%CV)

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	średnio	%CV	średnio	%CV	średnio	%CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t _{1/2} (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC ₍₀₋₈₎ (µg·h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	brak danych	brak danych	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu w stanie stacjonarnym

t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}

t_{1/2} = okres półtrwania eliminacji

AUC(0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia produktu leczniczego w osoczu w zależności od czasu dla okresu od podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu

Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmięnionej od chwili podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litrów. U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiągniętego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że organizm ludzki metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie produktów leczniczych.

Eliminacja

Gabapentyna usuwana jest z organizmu przez nerki wyłącznie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio 5 – 7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens osoczowy gabapentyny jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens osoczowy oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.

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

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osobników o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki produktu leczniczego w mg na kilogram masy ciała. W badaniu farmakokinetyki, przeprowadzonym u 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 miesiąca do 48 miesięcy, stwierdzono ekspozycję (AUC) mniejszą o około 30%, mniejsze stężenie C_{max} i zwiększony klirens w przeliczeniu na masę ciała, w porównaniu do dostępnych danych, zgłaszanych dla dzieci w wieku powyżej 5 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametry dostępności biologicznej (F), np. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Farmakokinetyka procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CLr i $t_{1/2}$) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienne wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy najwyższej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia produktu leczniczego w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości – nie wpływały na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro* opartych na komórkach bakterii lub ssaków ten produkt leczniczy nie wykazywał działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

Wpływ na płodność

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność czy rozrodczość, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m^2).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (które to dawki odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m²).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 2000 mg/kg przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

Działania teratogennego nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m²).

W badaniu oceniającym wpływ na płodność i ogólną rozrodczość szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza przy dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dobę, przy dawce wynoszącej 1500 mg/kg/dobę w badaniu teratologicznym, oraz przy dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w badaniu prenatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te również odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

W badaniu teratologicznym na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia kukurydziana
Talk

Otoczka kapsułki:

100 mg:

Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna
Woda oczyszczona

300 mg:

Żelaza tlenek, żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna
Woda oczyszczona

400 mg:

Żelaza tlenek, czerwony (E172)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Sodu laurylosiarczan
Żelatyna
Woda oczyszczona

Tusz do nadruku:

Szelak
Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki Gabapentin Aurovitas są dostępne w opakowaniach typu blister z przezroczystej PVC/PVDC/Aluminium. Wielkości opakowań: 20, 30, 60, 90 i 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13 D lok. 27
01-909 Warszawa

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

100 mg – 24513
300 mg – 24514
400 mg – 24515

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

10.01.2018r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.01.2018