

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GABAPENTIN FIDIA 100 mg capsule rigide
GABAPENTIN FIDIA 300 mg capsule rigide
GABAPENTIN FIDIA 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 100 mg di gabapentin.

Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 300 mg di gabapentin.

Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 400 mg di gabapentin.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 16,833 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 50,500 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 67,333 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Gabapentin è indicato in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età in poi.

Trattamento del dolore neuropatico

Gabapentin è indicato negli adulti nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nella Tabella 1 viene descritto lo schema di titolazione per avviare il trattamento di tutte le indicazioni; si raccomanda tale schema posologico sia negli adulti sia negli adolescenti di età uguale e superiore a 12 anni. Le istruzioni sulla posologia da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questa sezione.

Tabella 1		
SCHEMA DI DOSAGGIO – TITOLAZIONE INIZIALE		
Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
300 mg una volta/die	300 mg due volte/die	300 mg tre volte/die

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede trattamenti a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal medico curante in base alla tollerabilità e alla efficacia per il singolo paziente. Quando a giudizio del medico è necessaria una riduzione della dose, una sospensione del trattamento o la sostituzione con un medicinale alternativo, ciò dovrà avvenire gradualmente nell'arco di almeno una settimana.

Adulti e adolescenti:

Negli studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato 900-3600 mg/die. Il trattamento può essere avviato attraverso una titolazione del dosaggio, così come descritto nella Tabella 1 o somministrando 300 mg tre volte al giorno (TID) il primo giorno di trattamento. Successivamente, in base alla risposta ed alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per 3600 mg/die è un totale di 3 settimane. Dosi fino a 4800 mg/die sono state ben tollerate nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose massima giornaliera deve essere suddivisa in tre somministrazioni singole e per prevenire la comparsa improvvisa di attacchi epilettici il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Popolazione pediatrica

Bambini di età uguale o superiore ai 6 anni:

La dose iniziale deve variare tra 10 e 15 mg/kg/die e la dose efficace viene raggiunta aumentando la titolazione in un arco di tempo di circa tre giorni. La dose efficace di gabapentin nei bambini di età uguale o superiore a 6 anni è pari a 25-35 mg/kg/die. Dosi fino a 50 mg/kg/die sono state ben tollerate nell'ambito di uno studio clinico a lungo termine. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre somministrazioni singole e il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin per ottimizzare la terapia con gabapentin. Inoltre, gabapentin può essere utilizzato in combinazione ad altre sostanze antiepilettiche senza il rischio di alterare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin o le concentrazioni sieriche di altri medicinali antiepilettici.

Dolore neuropatico periferico

Adulti

La terapia può essere avviata attraverso una titolazione della dose come descritto in Tabella 1. In alternativa, la dose iniziale è 900 mg/die suddivisa in tre somministrazioni uguali. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per 3600 mg/die è un totale di 3 settimane.

Nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica, l'efficacia e la sicurezza non sono state esaminate nell'ambito di studi clinici per periodi di trattamento superiori ai 5 mesi. Se un paziente necessita di un trattamento superiore ai 5 mesi per il dolore neuropatico periferico, il medico curante deve valutare le condizioni cliniche del paziente e determinare la necessità di un prolungamento del trattamento.

Istruzioni per tutte le indicazioni

In pazienti con scarse condizioni di salute generale, p.es. basso peso corporeo, pazienti sottoposti a trapianto d'organo, ecc., la titolazione del dosaggio deve essere effettuata più lentamente, utilizzando dosaggi più bassi o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dosaggio.

Anziani (età superiore a 65 anni)

Nei pazienti anziani può essere necessario un aggiustamento del dosaggio a causa di una riduzione della funzionalità renale correlata all'età (vedere Tabella 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un aggiustamento della dose come descritto in Tabella 2. Per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale si possono utilizzare le capsule di gabapentin da 100 mg.

DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero ^(a) (mg/die)
≥ 80	900 - 3600 mg
50-79	600 - 1800 mg
30-49	300 - 900 mg
15-29	150 ^(b) - 600 mg
<15	150 ^(b) - 300 mg

(a) Il dosaggio totale giornaliero deve essere somministrato suddiviso in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 79 ml/min).

(b) Da somministrare al dosaggio di 300 mg a giorni alterni.

(c) Per i pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min, la dose totale giornaliera deve essere ridotta in proporzione alla clearance della creatinina (p.es., i pazienti con clearance della creatinina pari a 7,5 ml/min devono essere trattati con una dose giornaliera pari alla metà di quella impiegata in pazienti con clearance della creatinina di 15 ml/min).

Pazienti sottoposti ad emodialisi

Nei pazienti con anuria sottoposti ad emodialisi che non sono mai stati trattati con gabapentin, si raccomanda una dose di carico da 300-400 mg, seguita da 200-300 mg di gabapentin dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore. Nei giorni in cui il paziente non viene sottoposto ad emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale sottoposti ad emodialisi, la dose di mantenimento di gabapentin deve basarsi sulle raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 2. In aggiunta alla dose di mantenimento, si raccomanda un'ulteriore dose di 200-300 mg dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Gabapentin può essere assunto con o senza cibo e deve essere deglutito per intero con una quantità sufficiente di liquidi (p.es. un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Casi di ideazione e comportamento suicida

Casi di ideazione e comportamento suicida sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati per farmaci antiepilettici, controllati con placebo, ha inoltre evidenziato un piccolo incremento di rischio di ideazione e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto. Casi di ideazione e comportamento suicida sono stati osservati nei pazienti in trattamento con gabapentin nell'esperienza post-commercializzazione (vedi paragrafo 4.8).

I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere avvisati di rivolgersi al medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicida. I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicida e deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. Deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con gabapentin nei casi di ideazione e comportamento suicida.

Pancreatite acuta

Se un paziente sviluppa una pancreatite acuta durante il trattamento con gabapentin, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con gabapentin (vedere paragrafo 4.8).

Crisi di assenza

Gabapentin Fidia non è generalmente considerato efficace per il trattamento delle crisi di assenza e può peggiorare queste crisi in alcuni pazienti. Di conseguenza, il gabapentin deve essere usato con prudenza in pazienti con disordini critici misti che includono crisi di assenza.

Crisi convulsive

Sebbene non vi siano evidenze di crisi rebound con gabapentin, l'improvvisa sospensione di farmaci anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2). Qualora il medico giudicasse necessario ridurre il dosaggio, interrompere il trattamento o sostituirlo con altro farmaco antiepilettico, ciò dovrà essere fatto gradualmente in un tempo non inferiore ad una settimana.

Con gabapentin, come con altri medicinali antiepilettici, in alcuni pazienti può verificarsi un aumento della frequenza delle crisi epilettiche o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi.

Come con altri antiepilettici, i tentativi di sospendere gli antiepilettici somministrati contemporaneamente a gabapentin, in pazienti refrattari al trattamento con più farmaci antiepilettici, al fine di raggiungere la monoterapia con gabapentin, hanno una bassa percentuale di successo.

Gabapentin non è considerato efficace nel trattamento degli attacchi epilettici in presenza di generalizzazione primaria, come ad esempio le assenze, e può aggravare queste crisi in alcuni pazienti. Pertanto, gabapentin deve essere impiegato con cautela in pazienti con attacchi epilettici misti, incluse le assenze.

Il trattamento con gabapentin è stato associato a capogiri e sonnolenza, che possono aumentare la possibilità di lesioni accidentali (cadute) nella popolazione anziana. Ci sono state anche segnalazioni post-marketing di confusione, perdita di coscienza e compromissione mentale. Pertanto, occorre avvisare i pazienti di prestare attenzione finché non avranno familiarizzato con i potenziali effetti del medicinale.

Anziani (età superiore ai 65 anni)

Non sono stati condotti studi sistematici con gabapentin in pazienti di età superiore o uguale a 65 anni. In uno studio in doppio cieco in pazienti con dolore neuropatico, si sono verificati sonnolenza, edema periferico ed astenia in una percentuale leggermente maggiore in pazienti di età superiore o uguale a 65 anni rispetto a pazienti più giovani. A parte questi dati, le valutazioni cliniche in questo gruppo di pazienti non indicano un profilo di sicurezza diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della terapia a lungo termine (superiore a 36 settimane) sull'apprendimento, l'intelligenza e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti non sono stati studiati in modo adeguato. I benefici della terapia prolungata devono pertanto essere valutati rispetto ai potenziali rischi di tale terapia.

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

In associazione al trattamento con gabapentin sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) che includono sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono risultare pericolose per la vita o essere fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, gabapentin deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se opportuno).

Se con l'uso di gabapentin il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con gabapentin non deve essere mai ripreso in tale paziente.

Pressione arteriosa e alla frequenza cardiaca

Gabapentin Fidia presenta azione depressiva relativamente alla pressione arteriosa e alla frequenza cardiaca con tutte le possibili conseguenze che ne possono derivare.

Eccipienti con effetti noti

Il medicinale contiene **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Il medicinale può essere assunto senza rischio dai soggetti affetti da celiachia.

Anafilassi

Gabapentin può provocare anafilassi. Segni e sintomi nei casi riportati hanno incluso difficoltà di respirazione, tumefazione di labbra, gola e lingua e ipotensione, con conseguente necessità di trattamento di emergenza. Ai pazienti deve essere indicato di interrompere l'assunzione di gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestarsi segni o sintomi di anafilassi.

Uso concomitante con oppioidi e altri depressori del SNC

I pazienti che richiedono un trattamento concomitante con depressori del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi gli oppioidi, devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di depressione del SNC, quali sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria. I pazienti che fanno uso in concomitanza di gabapentin e morfina possono presentare un aumento delle concentrazioni di gabapentin. La dose di gabapentin, o del trattamento concomitante con depressori del SNC inclusi gli oppioidi, deve essere ridotta adeguatamente (vedere paragrafo 4.5).

Usare cautela quando si prescrive gabapentin in concomitanza con oppioidi a causa del rischio di depressione del SNC. Nell'ambito di uno studio caso-controllo nidificato, osservazionale, basato sulla popolazione condotto su soggetti che assumono oppioidi, la prescrizione concomitante di oppioidi e gabapentin è stata associata a un aumento del rischio di morte correlata agli oppioidi rispetto alla prescrizione di oppioidi come monoterapia (*odds ratio* aggiustato [*aOR*], 1,49 [*IC* al 95%: da 1,18 a 1,88, *p* < 0,001]).

Depressione respiratoria

Gabapentin è stato associato a una depressione respiratoria severa. Il rischio di esposizione a questa reazione avversa severa può aumentare in pazienti con funzione respiratoria compromessa, malattie respiratorie o neurologiche, insufficienza renale e uso concomitante di inibitori del SNC, nonché in soggetti anziani. Per questi pazienti potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Esami di laboratorio

Nella determinazione semi-quantitativa della proteinuria totale con il dipstick test si possono ottenere risultati falso positivi. Si raccomanda pertanto di verificare un risultato positivo al dipstick test con metodi che si basano su un principio analitico diverso, quale il metodo di Biuret, i metodi turbidimetrico o dye-binding, oppure di utilizzare questi metodi alternativi sin dall'inizio.

Uso improprio, potenziale di abuso e dipendenza

Gabapentin può causare dipendenza da farmaco, che può verificarsi a dosi terapeutiche. Sono stati segnalati casi di abuso e uso improprio. I pazienti con storia di abuso di sostanze possono essere a più alto rischio di uso improprio, abuso e dipendenza da gabapentin, pertanto gabapentin deve essere usato con cautela in tali pazienti. Prima di prescrivere gabapentin, deve essere valutato attentamente il rischio per il paziente di uso improprio, abuso o dipendenza.

I pazienti trattati con gabapentin devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza da gabapentin, come sviluppo di tolleranza, aumento della dose e comportamento di ricerca compulsiva del farmaco.

Sintomi da astinenza

A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere. Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vi sono segnalazioni spontanee e in letteratura di casi di depressione respiratoria, sedazione e morte associate a gabapentin quando somministrato in concomitanza con depressori del SNC, inclusi gli oppioidi. In relazione ad alcune di queste segnalazioni, gli autori hanno considerato l'associazione di gabapentin e oppioidi particolarmente preoccupante nei pazienti fragili, negli anziani e nei pazienti con gravi patologie respiratorie pre-esistenti, nella polifarmacoterapia e nei pazienti con disturbi da abuso di sostanze.

In uno studio condotto su volontari sani ($N=12$), quando una capsula a rilascio controllato di morfina da 60 mg è stata somministrata 2 ore prima di una capsula di gabapentin da 600 mg, l'*AUC* media di gabapentin è aumentata del 44% rispetto a quando gabapentin è stato somministrato senza morfina. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, e la dose di gabapentin o di morfina deve essere ridotta in modo adeguato.

Non sono state osservate interazioni tra gabapentin e fenobarbital, fenitoina, acido valproico, carbamazepina.

La farmacocinetica del gabapentin allo *steady-state* è simile in soggetti sani ed in pazienti con epilessia in trattamento con questi agenti antiepilettici.

La somministrazione concomitante di gabapentin e contraccettivi orali contenenti noretindrone e/o etinilestradiolo non modifica la farmacocinetica allo *steady-state* dei due componenti.

La somministrazione concomitante di gabapentin e di antiacidi contenenti alluminio e magnesio, riduce la biodisponibilità del gabapentin fino al 24%. Si raccomanda di assumere gabapentin al più presto due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

L'escrezione renale di gabapentin non viene modificata dal probenecid.

La lieve riduzione nell'escrezione renale di gabapentin osservata quando viene somministrato insieme alla cimetidina non dovrebbe avere importanza clinica.

Il cibo non influenza la farmacocinetica del gabapentin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi generalmente correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici

Il rischio di difetti della nascita aumenta di 2-3 volte nella prole di donne trattate con un medicinale antiepilettico. I difetti segnalati con maggiore frequenza sono labbro leporino, malformazioni cardiache e difetti del tubo neurale. Una terapia con diversi farmaci antiepilettici può essere associata ad un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto è importante avvalersi della monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che probabilmente possono avere una gravidanza o che sono in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica e la necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando una donna sta programmando una gravidanza. Non deve essere effettuata un'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica perché ciò può causare la comparsa di attacchi epilettici che possono avere conseguenze gravi sia per la mamma sia per il bambino. Raramente è stato osservato un ritardo nello sviluppo dei bambini nati da donne epilettiche. Non è possibile distinguere se il ritardo dello sviluppo sia causato da fattori genetici o sociali, dall'epilessia della madre o dal trattamento antiepilettico.

Rischi correlati al gabapentin

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di gabapentin in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Gabapentin non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

Non è possibile trarre conclusioni definitive in merito alla possibile associazione tra gabapentin ed un aumento del rischio delle malformazioni congenite quando il medicinale viene assunto durante la gravidanza; ciò a causa dell'epilessia stessa e della presenza di farmaci antiepilettici usati in concomitanza nel corso delle singole gravidanze esaminate.

È stata segnalata sindrome da astinenza neonatale nei neonati esposti *in utero* a gabapentin. L'esposizione contemporanea a gabapentin e oppioidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di sindrome da astinenza neonatale. I neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

Gabapentin viene escreto nel latte materno. Poiché non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento. Gabapentin deve essere usato durante l'allattamento solo se i benefici superano chiaramente i rischi.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gabapentin altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Gabapentin agisce sul sistema nervoso centrale e può causare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Anche se sono stati di gravità lieve o moderata, questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente pericolosi in pazienti che guidano veicoli o usano macchinari. Ciò è particolarmente vero all'inizio del trattamento e dopo un aumento del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici condotti nell'epilessia (in terapia aggiuntiva e in monoterapia) e nel dolore neuropatico sono riportati nella lista sottostante suddivisi per classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100), raro ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000)). Quando una reazione avversa è stata osservata con frequenze diverse negli studi clinici, è stata assegnata alla frequenza più alta segnalata. Altre reazioni segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse con una frequenza Non Nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante.

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
<i>Infezioni e infestazioni:</i>	
Molto comune:	infezioni virali
Comune:	polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media.
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Comune:	leucopenia
Raro:	trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Non comune:	reazioni allergiche (p.es. orticaria)
Non nota:	sindrome da ipersensibilità (una reazione sistemica con una manifestazione variabile che può comprendere febbre, eruzione cutanea, epatite, linfadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi), anafilassi (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	anoressia, aumento dell'appetito
Non comune:	iperglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete)
Raro:	ipoglicemia (osservata più spesso nei pazienti con diabete)
Non nota:	iponatriemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, pensiero anormale
Raro:	allucinazioni
Non comune:	agitazione
Non nota:	dipendenza da sostanza d'abuso, ideazione suicida
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	sonnolenza, capogiri, atassia
Comune:	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi
Non comune:	ipocinesia, compromissione della funzione cognitiva
Raro:	disturbi del movimento (p.es. coreoatetosi, discinesia, distonia), perdita di coscienza
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Comune:	disturbi della vista come ambliopia, diplopia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	
Comune:	vertigini
Raro:	tinnito
<i>Patologie cardiache:</i>	
Non comune:	palpitazioni
<i>Patologie vascolari:</i>	
Comune:	ipertensione, vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Comune:	dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Raro:	depressione respiratoria
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	

Comune	vomito, nausea, disturbi dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza
Non comune:	disfagia
Raro:	pancreatite*
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Raro:	epatite, ittero
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, eruzione cutanea, prurito, acne
Raro:	sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia
Non nota:	necrolisi epidermica tossica, eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota:	mioclono, rabdomiolisi
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Comune:	incontinenza
Raro:	insufficienza renale acuta
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	
Comune:	impotenza
Non nota:	ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'ejaculazione ed anorgasmia)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	affaticamento, febbre
Comune:	edema periferico o generalizzato, alterazione dell'andatura, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Raro:	reazioni da astinenza**, dolore al torace. Sono stati segnalati casi di morte improvvisa inspiegati per i quali non è stata stabilita una relazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	riduzione dei globuli bianchi (conta dei globuli bianchi), aumento di peso
Non comune:	aumento degli indici di funzionalità epatica SGOT (AST), SGPT (ALT) e bilirubina
Raro:	variazioni dei livelli di glucosio ematico in pazienti diabetici
Non nota:	aumento della creatinfosfochinasi ematica
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</i>	
Comune:	ferite accidentali, fratture, abrasioni
Non comune:	cadute
* In corso del trattamento con gabapentin sono stati segnalati casi di pancreatite acuta. Non è chiaro il rapporto di causalità con gabapentin (vedere paragrafo 4.4.).	
** A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere (vedere paragrafo 4.4). Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).	

Infezioni delle vie respiratorie, otite media, convulsioni e bronchite sono stati segnalati solo nel corso degli studi clinici condotti nei bambini. Inoltre, negli studi clinici condotti nei bambini sono stati comunemente segnalati comportamento aggressivo ed ipercinesia.

In pazienti sottoposti ad emodialisi in seguito a danno renale in fase terminale, sono stati segnalati miopatia e livelli elevati di creatin chinasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Con sovradosaggi di gabapentin fino a dosi di 49 g non sono stati osservati episodi di tossicità acuta che hanno comportato pericolo di vita per il paziente. I sintomi del sovradosaggio hanno incluso: capogiri, visione doppia, disturbi dell'eloquio, sonnolenza, perdita di conoscenza, letargia e diarrea lieve. Tutti i pazienti si sono ripresi completamente con un'assistenza di supporto. L'assorbimento ridotto di gabapentin con dosaggi più elevati può limitare l'assorbimento del farmaco nel momento del sovradosaggio e pertanto può ridurre al minimo la tossicità derivante dai sovradosaggi.

Sovradosaggi di gabapentin, in particolare se associati all'utilizzo di altri medicinali che deprimono il SNC, possono portare al coma.

Sebbene gabapentin possa essere eliminato mediante emodialisi, sulla base di precedenti esperienze si è osservato che ciò non è necessario. Tuttavia, in pazienti con grave compromissione renale l'emodialisi può essere indicata.

Nei topi e nei ratti trattati con dosi fino a 8000 mg/kg non è stata identificata una dose orale letale di gabapentin. I segni di tossicità acuta negli animali hanno incluso: atassia, respirazione affaticata, ptosi, ipoattività o eccitazione.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiepilettico/analgesico, codice ATC: N03AX12

L'esatto meccanismo d'azione di gabapentin non è noto.

Gabapentin è correlato strutturalmente al neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico) ma il suo meccanismo di azione differisce da quello di numerose altre sostanze attive che interagiscono con le sinapsi GABAergiche quali valproato, barbiturici, benzodiazepine, inibitori della GABA transaminasi, inibitori della captazione GABA, GABA agonisti, e profarmaci del GABA. Studi *in vitro* effettuati con Gabapentin radiomarcato hanno identificato nei tessuti cerebrali del ratto includenti neocorteccia ed ippocampo un nuovo sito di legame peptidico che può riferirsi all'attività anticonvulsivante ed analgesica del Gabapentin e dei suoi derivati strutturali. Il sito di legame di gabapentin è stato identificato quale subunità alpha 2-delta dei canali di calcio voltaggio dipendenti.

Gabapentin a concentrazioni clinicamente rilevanti non si lega ad altri farmaci comuni o recettori neurotrasmettitoriali cerebrali includenti recettori GABA_A, GABA_B e per benzodiazepine, glutammato, glicina o *N*-metil-*D*-aspartato.

Gabapentin non interagisce *in vitro* con i canali del sodio differenziandosi così da fenitoina e carbamazepina. Gabapentin riduce in parte le risposte all'agonista glutamatergico *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) in alcuni sistemi *in vitro*, ma solo a concentrazioni superiori a 100 µM non raggiungibili *in vivo*. Gabapentin riduce leggermente il rilascio *in vitro* di neurotrasmettitori monoaminici. La somministrazione di Gabapentin aumenta nel ratto il turnover di GABA in numerose regioni cerebrali in maniera analoga al valproato di sodio, anche se indifferenti regioni cerebrali.

La relazione tra queste diverse attività del Gabapentin e gli effetti anticonvulsivanti deve essere ancora definita.

Negli animali, Gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi provocate da elettroshock massimale, da sostanze convulsivanti includenti inibitori la sintesi del GABA, ed in modelli genetici di convulsioni.

Uno studio clinico sulla terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e 12 anni ha evidenziato una differenza numerica ma non statisticamente significativa, nell'ambito della percentuale di risposta del 50%, a favore del gruppo gabapentin rispetto al gruppo placebo. Ulteriori analisi post-hoc delle percentuali di risposta calcolate in base all'età non hanno rivelato un effetto statisticamente significativo dell'età, sia come variabile continua sia come variabile dicotomica (gruppi di età 3-5 anni e 6-12 anni).

I dati di questa ulteriore analisi *post-hoc* sono riassunti nella tabella seguente:

Risposta (miglioramento $\geq 50\%$) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*			
Categoria d'età	Placebo	Gabapentin	Valore-P
Età < 6 anni	4/21 (19.0%)	4/17 (23,5%)	0.7362
Età 6-12 anni	17/99 (17.2%)	20/96 (20,8%)	0.5144

*La popolazione intent-to-treat modificata è stata definita come tutti i pazienti randomizzati al farmaco in studio che avevano anche diari valutabili degli episodi epilettici per 28 giorni sia durante il basale sia durante le fasi del doppio cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, le massime concentrazioni plasmatiche di Gabapentin si osservano tra la seconda e la terza ora. La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) tende a ridursi con l'aumentare della dose. La biodisponibilità assoluta di una capsula contenente 300 mg di Gabapentin è approssimativamente del 60%. Il cibo, inclusa una dieta ad alto contenuto di grassi, non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del Gabapentin.

La farmacocinetica del Gabapentin non è influenzata dalla somministrazione ripetuta. Sebbene negli studi clinici le concentrazioni plasmatiche di gabapentin siano generalmente comprese tra 2 $\mu\text{g/mL}$ e 20 $\mu\text{g/mL}$, tali concentrazioni non sono state indicative di sicurezza o di efficacia. I parametri di farmacocinetica sono riportati nella *Tabella 3*.

Tabella 3
Riassunto dei parametri di farmacocinetica delle concentrazioni medie (%CV) di gabapentin allo steady-state dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Medi a	%C V	Medi a	%C V	Medi a	%CV
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t_{\max} (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
$T_{1/2}$ (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC (0-8) $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{\max} = Concentrazione plasmatica massima allo steady-state
 t_{\max} = Tempo alla C_{\max}
 $T_{1/2}$ = Emivita di eliminazione
AUC (0-8) = Area sotto la curva allo steady-state da 0 a 8 ore dopo somministrazione
Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo somministrazione
ND = Non disponibile

Distribuzione

Gabapentin non si lega alle proteine plasmatiche ed ha un volume di distribuzione di 57,7 litri. In pazienti epilettici le concentrazioni di gabapentin nel liquido cerebrospinale (CSF) sono circa il 20% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche allo *steady-state*. Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione

Non ci sono evidenze di una metabolizzazione nell'uomo.

Gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti responsabili del metabolismo della sostanza.

Eliminazione

Gabapentin è eliminato immodificato esclusivamente per via renale. L'emivita di eliminazione del gabapentin è indipendente dalla dose e corrisponde mediamente a 5-7 ore.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale la clearance plasmatica di gabapentin viene ridotta. La costante di eliminazione, la clearance plasmatica e la clearance renale di gabapentin sono direttamente proporzionali alla clearance della creatinina.

Gabapentin è rimosso dal plasma mediante emodialisi. Si raccomandano aggiustamenti posologici in pazienti con funzione renale compromessa o in pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di gabapentin nei bambini è stata determinata in 50 soggetti sani di età compresa tra 1 mese e 12 anni. In generale, le concentrazioni plasmatiche di gabapentin nei bambini di età > 5 anni sono comparabili a quelle rilevate negli adulti quando il farmaco è stato somministrato su base mg/kg.

Linearità/Non linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) si riduce con l'aumentare della dose e ciò conferisce una non linearità ai parametri di farmacocinetica, incluso il parametro di biodisponibilità (F), p.es. $A_e\%$, CL/F , Vd/F . La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non includono parametri di biodisponibilità come CL_r e $T_{1/2}$) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare.

Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo steady-state sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta a topi (200, 600, 2000 mg/kg/die) e ratti (250, 1000, 2000 mg/kg/die) per due anni. Un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori pancreatici a cellule acinose è stato riscontrato solo nei ratti maschi alla dose più elevata. La massima concentrazione plasmatica del farmaco nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo trattato con 3600 mg/die.

I tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio hanno un basso grado di malignità, non hanno influenzato la sopravvivenza, non hanno dato luogo a metastasi o a invasione dei tessuti circostanti e risultavano simili a quelli osservati negli animali di controllo. Non è chiara la relazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio e il rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Gabapentin non ha potenziale genotossico. Esso non è risultato mutageno nei test standard *in vitro* condotti con cellule batteriche o di mammifero.

Gabapentin non ha indotto aberrazioni strutturali cromosomiche in cellule di mammifero *in vitro* o *in vivo* e non ha indotto formazione di micronuclei in cellule di midollo osseo di criceto.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione in ratti a dosi fino a 2000 mg/kg (circa cinque volte la dose massima giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m² della superficie corporea).

Teratogenesi

Gabapentin non ha aumentato l'incidenza di malformazioni rispetto ai controlli, nella prole di topi, ratti o conigli con dosi rispettivamente fino a 50, 30 e 25 volte la dose giornaliera utilizzata nell'uomo pari a 3600 mg (rispettivamente quattro, cinque o otto volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m²).

Gabapentin ha determinato un ritardo nel processo di ossificazione di cranio, vertebre, arti anteriori ed inferiori nei roditori e ciò è indicativo di un ritardo nella crescita fetale. Questi effetti si sono verificati nelle femmine di topo gravide trattate con dosi orali da 1000 o 3000 mg/kg/die durante l'organogenesi e nei ratti trattati con dosi da 500, 1000 o 2000 mg/kg prima e durante l'accoppiamento e durante la gestazione. Queste dosi corrispondono circa a 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m².

Non sono stati osservati effetti nelle femmine di topo gravide trattate con 500 mg/kg/die (circa ½ della dose impiegata nell'uomo su base mg/m²).

Un aumento nell'incidenza di idrouretere e/o idronefrosi è stato osservato nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die in uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, con 1500 mg/kg/die in uno studio di teratologia e rispettivamente con 500, 1000 e 2000 mg/kg/die in uno studio perinatale e post-natale. Non si conosce il significato di questi dati, ma sono stati associati ad un ritardo dello sviluppo. Queste dosi corrispondono a circa 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m².

In uno studio di teratologia condotto nei conigli, si è verificato un aumento nell'incidenza di perdite fetali post-impianto con dosi di 60, 300 e 1500 mg/kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 1/4-8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m².

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gabapentin Fidia 100 mg capsule rigide:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina e titanio diossido (E 171)

Gabapentin Fidia 300 mg capsule rigide:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina, titanio diossido (E 171) e ferro ossido giallo (E 172)

Gabapentin Fidia 400 mg capsule rigide:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172) e ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Gabapentin Fidia 100 mg capsule rigide: scatola da 50 capsule rigide da 100 mg in blister
Gabapentin Fidia 300 mg capsule rigide: scatola da 50 capsule rigide da 300 mg in blister
Gabapentin Fidia 400 mg: capsule rigide: scatola da 30 capsule rigide da 400 mg in blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A.
Via Ponte della Fabbrica, 3/A
35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GABAPENTIN FIDIA 100 mg capsule rigide – 50 capsule: AIC 035975010
GABAPENTIN FIDIA 300 mg capsule rigide – 50 capsule: AIC 035975022
GABAPENTIN FIDIA 400 mg capsule rigide – 30 capsule: AIC 035975034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/01/2006
Data del rinnovo più recente: 22/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO