

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Teva Pharma 100 mg capsule rigide  
Gabapentin Teva Pharma 300 mg capsule rigide  
Gabapentin Teva Pharma 400 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gabapentin Teva Pharma 100 mg capsule rigide:  
Ogni capsula contiene 100 mg di gabapentin.

Gabapentin Teva Pharma 300 mg capsule rigide:  
Ogni capsula contiene 300 mg di gabapentin.

Gabapentin Teva Pharma 400 mg capsule rigide:  
Ogni capsula contiene 400 mg di gabapentin.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula da 100 mg contiene 22,5 mg di lattosio (anidro).

Ogni capsula da 300 mg contiene 67,5 mg di lattosio (anidro).

Ogni capsula da 400 mg contiene 90,5 mg di lattosio (anidro).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Gabapentin Teva Pharma 100 mg capsule rigide:

Capsula di gelatina dura (misura 3), con corpo e cappuccio di colore bianco opaco, con stampa "100" su un lato e "G" sull'altro.

Gabapentin Teva Pharma 300 mg capsule rigide:

Capsula di gelatina dura (misura 1), con corpo e cappuccio di colore giallo opaco, con stampa "300" su un lato e "G" sull'altro.

Gabapentin Teva Pharma 400 mg capsule rigide:

Capsula di gelatina dura (misura 0), con corpo e cappuccio di colore arancio opaco, con stampa "400" su un lato e "G" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Epilessia

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

Gabapentin è indicato come monoterapia per il trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età.

## Trattamento del dolore neuropatico periferico

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La Tabella 1 riporta uno schema di titolazione per avviare il trattamento di tutte le indicazioni, raccomandato per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età. Le istruzioni sulla posologia da impiegare nei bambini con età inferiore ai 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questo paragrafo. Per titolazioni maggiori, irrealizzabili con questi dosaggi, sono disponibili altre formulazioni con altri dosaggi.

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

#### Interruzione del trattamento con gabapentin

In accordo con la pratica clinica attuale, nel caso sia necessario interrompere il trattamento con gabapentin, si raccomanda una riduzione graduale del farmaco, da effettuarsi nell'arco di un periodo di tempo minimo di 1 settimana, indipendentemente dall'indicazione terapeutica.

#### **Epilessia**

Generalmente l'epilessia richiede un trattamento a lungo termine. Il dosaggio viene determinato dal medico curante secondo la tolleranza e l'efficacia individuali.

#### *Adulti e adolescenti:*

Negli studi clinici, la dose efficace varia da 900 a 3600 mg/die. La terapia può iniziare titolando la dose come descritto nella Tabella 1 o somministrando 300 mg tre volte al giorno (TID) al Giorno 1. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità individuale del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata mediante incrementi di 300 mg/die ogni 2-3 giorni, fino ad un massimo di 3600 mg/die. Per alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta e graduale del dosaggio di gabapentin. Il periodo di tempo minimo entro il quale raggiungere una dose pari a 1800 mg/die è una settimana, per 2400 mg/die sono richieste 2 settimane mentre un dosaggio di 3600 mg/die deve essere raggiunto in 3 settimane. Dosi fino a 4800 mg/die sono state ben tollerate in studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre somministrazioni distinte; l'intervallo di tempo massimo tra una dose e l'altra non deve superare le 12 ore, al fine di prevenire la comparsa improvvisa di convulsioni.

#### *Bambini a partire dai 6 anni di età:*

La dose iniziale è compresa 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 a partire dai 6 anni d'età è pari a 25-35 mg/kg/die. Dosi fino a 50 mg/kg/die sono state ben tollerate in uno studio clinico a lungo termine. La dose totale giornaliera deve essere divisa in tre somministrazioni distinte, e l'intervallo di tempo massimo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo scopo di ottimizzare la terapia. Inoltre, gabapentin può essere usato in associazione con altri antiepilettici 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 iniziata secondo lo schema di titolazione della dose indicato nella Tabella 1. In alternativa, la dose iniziale è di 900 mg/die suddivisi in tre somministrazioni uguali. Successivamente, sulla base della risposta e della tollerabilità individuale del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata mediante incrementi di 300 mg/die ogni 2-3 giorni fino ad una dose massima di 3600 mg/die. Per alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il periodo di tempo minimo entro il quale raggiungere una dose pari a 1800 mg/die è una settimana, per 2400 mg/die sono richieste 2 settimane mentre un dosaggio di 3600 mg/die deve essere raggiunto in 3 settimane.

Nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica, l'efficacia e la sicurezza del farmaco non sono stati testati in studi clinici con durata superiore ai 5 mesi. Qualora il paziente dovesse richiedere un trattamento del dolore neuropatico periferico superiore ai 5 mesi, il medico curante deve valutare lo stato clinico del paziente e la necessità di una terapia aggiuntiva.

### Istruzioni per tutte le indicazioni

Nei pazienti con precarie condizioni di salute generale, per esempio con basso peso corporeo, dopo trapianto d'organo, ecc., la titolazione della dose deve essere effettuata più lentamente, utilizzando sia dosaggi inferiori che intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi posologici.

#### *Uso nei pazienti anziani (età superiore ai 65 anni)*

I pazienti anziani possono necessitare aggiustamenti posologici, dovuti al declino della funzionalità renale correlato all'età (vedere Tabella 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono verificarsi con maggior frequenza nei soggetti anziani.

#### *Uso nei pazienti con danno renale*

Aggiustamenti posologici sono raccomandati nei pazienti con compromessa funzionalità renale, come indicato nella Tabella 2, e/o sottoposti a emodialisi. Le capsule di Gabapentin Teva Pharma possono essere utilizzate per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale.

DOSAGGIO DI GABAPENTIN NELL'ADULTO IN BASE ALLA FUNZIONE RENALE	
Clearance della Creatinina (ml/min)	Dose Totale Giornaliera <sup>a</sup> (mg/die)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in tre somministrazioni distinte. I dosaggi ridotti sono destinati ai pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 79 ml/min).

<sup>b</sup> Da somministrare come 300 mg a giorni alterni.

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

#### *Uso nei pazienti sottoposti a emodialisi*

Nei pazienti anurici sottoposti ad emodialisi che non hanno mai assunto gabapentin, si raccomanda una dose di carico di 300-400 mg, seguita successivamente da 200-300 mg di gabapentin ogni 4 ore di emodialisi. Nei giorni in cui non viene eseguita la dialisi, gabapentin non deve essere somministrato. Nei pazienti con funzione renale compromessa sottoposti a emodialisi, la dose di mantenimento di gabapentin deve basarsi sulle raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 2. In aggiunta alla dose di mantenimento, si raccomanda la somministrazione di ulteriori 200-300 mg dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Gabapentin può essere assunto con o senza cibo, e la compressa deve essere ingerita intera con una sufficiente quantità di liquido (per 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 di impiego

#### Anafilassi

Gabapentin può causare anafilassi. I segni e i sintomi nei casi riportati hanno incluso difficoltà di respirazione, gonfiore delle labbra, della gola e della lingua, e ipotensione, con conseguente necessità di un trattamento di emergenza. Nel caso in cui i pazienti presentassero segni o sintomi di anafilassi, essi devono essere istruiti ad interrompere il trattamento con gabapentin e chiedere immediatamente assistenza medica.

#### Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo eseguiti con farmaci antiepilettici ha, inoltre, evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio durante il trattamento con gabapentin.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico nel caso in cui emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

#### Pancreatite acuta

Qualora il paziente sviluppi pancreatite acuta in corso di trattamento con gabapentin, è necessario considerare l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

#### Crisi convulsive

Sebbene non vi siano evidenze di crisi epilettiche da rimbalzo dopo l'uso di gabapentin, l'improvvisa sospensione di farmaci anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2).

Come con altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti in terapia con gabapentin possono sperimentare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi convulsive.

Come osservato con altri antiepilettici, i tentativi di sospendere l'assunzione concomitante di antiepilettici in pazienti refrattari al trattamento con più medicinali antiepilettici, al fine di instaurare una monoterapia con gabapentin, registrano una bassa percentuale di successo.

Gabapentin non è considerato efficace per il trattamento degli attacchi epilettici in presenza di generalizzazione primaria, come le crisi di assenza, e può peggiorare queste crisi in alcuni pazienti. Pertanto, gabapentin deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi epilettici misti, incluse le crisi di assenza.

#### **Capogiri, sonnolenza, perdita di coscienza, confusione e compromissione mentale**

Il trattamento con gabapentin è stato associato a capogiri e sonnolenza che possono aumentare, nei pazienti anziani, il rischio di lesioni accidentali (cadute). Nella fase di commercializzazione del medicinale sono stati inoltre segnalati casi di perdita di coscienza, confusione e compromissione mentale. Pertanto, si dovrà consigliare ai pazienti di fare attenzione fino a quando non avranno familiarizzato con i potenziali effetti di questo medicinale.

#### Uso concomitante di oppioidi

I pazienti che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi, devono essere tenuti attentamente sotto controllo per eventuali segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC), come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria. Nei pazienti che usano gabapentin e morfina contemporaneamente, si può avere

un aumento delle concentrazioni di gabapentin. La dose di gabapentin, o di oppioidi, deve essere appropriatamente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

#### 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.

#### Uso nei pazienti anziani (età superiore ai 65 anni)

Non sono stati condotti studi sistematici con gabapentin in pazienti di età superiore ai 65 anni. In uno studio in doppio cieco in pazienti con dolore neuropatico, è stata osservata l'insorgenza di sonnolenza, edema periferico e astenia in una percentuale leggermente maggiore di pazienti con età superiore ai 65 anni rispetto a pazienti più giovani. A parte questi rilievi, gli studi clinici effettuati in pazienti di questa fascia d'età non evidenziano un profilo di sicurezza, in termini di eventi avversi, diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

#### Popolazione pediatrica

Gli effetti a lungo termine (superiori a 36 settimane) della terapia con gabapentin sull'apprendimento, l'intelligenza e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti non sono stati adeguatamente studiati. Pertanto è necessario valutare attentamente i possibili benefici e i potenziali rischi della terapia prolungata.

#### Abuso e dipendenza

Casi di abuso e dipendenza sono stati riportati nei database post-marketing. I pazienti devono essere valutati attentamente al fine di individuare l'esistenza di una storia di abuso di droga, e osservati per possibili segni di abuso di gabapentin, come comportamento di ricerca del farmaco, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

#### Eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

In pazienti che assumono antiepilettici, incluso il gabapentin, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità sistemica, anche pericolose per la vita, come eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

E' importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, anche se l'eruzione non è evidente. Se sono presenti tali segni o sintomi, il paziente deve essere valutato immediatamente. Se non può essere stabilita un'eziologia alternativa per questi segni o sintomi, il trattamento con gabapentin deve essere interrotto.

#### Esami di laboratorio

Sono possibili letture falso positive della determinazione semi-quantitativa della proteinuria totale effettuata tramite dipstick test. Si raccomanda perciò di verificare un risultato positivo al dipstick test tramite metodi basati su principi analitici differenti, come il metodo di Biuret, i metodi turbidimetrico o dye-binding, oppure di usare questi metodi alternativi sin dall'inizio.

#### Questo medicinale contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Vi sono segnalazioni spontanee e casi descritti in letteratura relativi a depressione respiratoria e/o sedazione associate a gabapentin e all'uso di oppioidi. Alcune di queste segnalazioni sono state considerate con particolare attenzione dagli autori per quanto riguarda l'associazione di gabapentin e oppioidi, specialmente nei pazienti anziani.

In uno studio condotto in volontari sani (N=12), la somministrazione di una capsula di morfina da 60 mg a rilascio controllato effettuata 2 ore prima dell'assunzione di una capsula di gabapentin da 600 mg, ha indotto un aumento medio dell'AUC del gabapentin pari al 44% rispetto alla somministrazione di solo gabapentin senza morfina. Pertanto, i pazienti che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere

attentamente controllati per possibili segni di depressione del SNC, come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria, e la dose di gabapentin, o oppioidi, deve essere adeguatamente ridotta.

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

I parametri farmacocinetici di gabapentin allo stato stazionario sono simili in soggetti sani ed in pazienti con epilessia trattati con questi agenti antiepilettici.

La co-somministrazione di gabapentin e contraccettivi orali contenenti noretindrone e/o etinilestradiolo non influenza i parametri farmacocinetici allo stato stazionario dei due componenti.

La contemporanea assunzione di gabapentin e di antiacidi contenenti alluminio e magnesio riduce la biodisponibilità del gabapentin fino al 24%. Si raccomanda quindi di assumere gabapentin non prima che siano trascorse due ore dalla somministrazione dell'antiacido.

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

La modesta riduzione dell'escrezione renale di gabapentin osservata durante somministrazione concomitante di cimetidina non sembra avere rilevanza clinica.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

###### Rischio generalmente correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici

Il rischio di anomalie alla nascita è di 2–3 volte maggiore nella prole di donne trattate con antiepilettici. Si osservano più frequentemente cheiloschisi (labbro leporino), malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La terapia antiepilettica multipla può essere associata ad un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia; è importante pertanto cercare di instaurare una monoterapia, laddove possibile. Le donne che pensano di essere in gravidanza o quelle in età fertile devono consultare uno specialista e la necessità di un trattamento con un farmaco antiepilettico deve essere riconsiderata se la donna sta pianificando una gravidanza. Non bisogna però interrompere la terapia antiepilettica in maniera brusca ed improvvisa, in quanto ciò può portare all'insorgenza di nuovi attacchi epilettici che possono avere serie conseguenze sia per la madre che per il bambino. Raramente si è osservato un ritardo nello sviluppo dei bambini nati da donne epilettiche. In tali casi non è possibile distinguere se il ritardo dello sviluppo sia causato da fattori genetici o sociali, dall'epilessia materna o dalla terapia antiepilettica.

###### Rischio correlato all'uso di gabapentin

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del gabapentin nelle donne gravide.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Gabapentin Teva Pharma non deve essere impiegato durante la gravidanza, a meno che il possibile beneficio per la madre sia chiaramente superiore al rischio potenziale per il feto.

Non è possibile trarre conclusioni definitive riguardo la possibile associazione tra l'uso di gabapentin durante la gravidanza ed un aumentato rischio di malformazioni congenite, sia a causa della stessa epilessia che alla presenza di medicinali antiepilettici usati in concomitanza durante le singole gravidanze esaminate.

###### Allattamento

Gabapentin Teva Pharma viene escreto nel latte materno umano. Poiché non sono noti gli effetti del farmaco sul lattante, è necessaria cautela nella somministrazione di gabapentin alle donne che allattano al seno. Durante l'allattamento quindi gabapentin deve essere usato solo se i benefici superano chiaramente i possibili 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 Teva Pharma può avere una scarsa o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Gabapentin Teva Pharma agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Anche se di entità lieve o moderata, questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente pericolosi in pazienti impegnati nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari, specie all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici condotti nell'epilessia (in terapia integrata e in monoterapia) e nel dolore neuropatico sono elencati di seguito, suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza di insorgenza ( molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ). Quando un effetto indesiderato è stato osservato con frequenze diverse negli studi clinici, è stato assegnato alla frequenza maggiore segnalata.

Altre reazioni segnalate durante l'esperienza post-marketing sono incluse con una frequenza Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto comune	Infezione virale
Comune	Polmonite , infezione delle vie respiratorie, infezione delle vie urinarie, infezioni, otite media
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	leucopenia
Non nota	<i>trombocitopenia</i>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	reazioni allergiche (per es. orticaria)
Non nota	<i>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</i>
<b>Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione</b>	
Comune	anoressia, aumento dell'appetito
Non comune	iperglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete)
Raro	ipoglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete)
Non nota	<i>iponatremia</i>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	ostilità, confusione e labilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, pensiero anormale
Non comune	<i>agitazione</i>
Non nota	<i>allucinazioni</i>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	sonnolenza, capogiri, atassia
Comune	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremore, insonnia, cefalea, sensazioni quali parestesia, ipoestesia, coordinazione anormale, nistagmo, riflessi amplificati, attenuati o assenti
Non comune	ipocinesia, compromissione mentale
Raro	perdita di coscienza
Non nota	<i>altri disturbi del movimento (per es. coreoatetosi, discinesia, distonia)</i>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	disturbi visivi come ambliopia, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	

Comune	vertigini
Non nota	<i>tinnito</i>
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	ipertensione, vasodilatazione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Raro	depressione respiratoria
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, costipazione, bocca o gola secca, flatulenza
Non nota	<i>pancreatite</i>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	<i>epatite, ittero</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	edema del viso, porpora – spesso descritta come comparsa di lividi dopo trauma fisico, eruzione cutanea, prurito, acne
Non nota	<i>sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)</i>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	artralgia, mialgia, dolore lombare, spasmi muscolari
Non nota	<i>rabdomiolisi, mioclono</i>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	<i>incontinenza, insufficienza renale acuta</i>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	impotenza
Non nota	<i>ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'eiaculazione ed anorgasmia)</i>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	affaticamento, febbre
Comune	edema periferico, andatura anormale, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune	edema generalizzato
Non nota	<i>reazioni da astinenza (soprattutto ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore toracico. Sono stati riportati casi di morte improvvisa inspiegabile, per i quali non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento a base di gabapentin.</i>
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	diminuzione del numero dei globuli bianchi, aumento ponderale
Non comune	aumento degli indici di funzionalità epatica SGOT (AST), SGPT (ALT) e bilirubina
Non nota	<i>aumento della creatinfosfochinasi ematica</i>
<b>Traumatismo ed avvelenamento</b>	
Comune	lesioni accidentali, fratture, abrasioni
Non comune	cadute

Durante il trattamento con gabapentin sono stati riportati casi di pancreatite acuta; non risulta tuttavia chiara la relazione di causalità con l'uso del gabapentin (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti in emodialisi, a causa di insufficienza renale allo stadio terminale, è stata riportata miopatia con elevati livelli di creatinichinasi.

Infezioni dell'apparato respiratorio, otite media, convulsioni e bronchite sono state riportate esclusivamente in studi clinici condotti su bambini. Inoltre, sempre in studi clinici su bambini, sono stati comunemente osservati comportamenti aggressivi e ipercinesia.

### **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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono state osservate manifestazioni di tossicità acuta a rischio di vita con sovradosaggi di gabapentin fino a 49 g. I sintomi da sovradosaggio includono capogiri, visione doppia, disturbi dell'eloquio, sonnolenza, perdita di coscienza, letargia e diarrea leggera. Tutti i pazienti si sono ripresi completamente da tali sintomi con cure di supporto. Il ridotto assorbimento di gabapentin a dosi elevate può limitare l'assorbimento in caso di sovradosaggio, e quindi minimizzare il rischio di tossicità derivante dal sovradosaggio.

I sovradosaggi di gabapentin, specie in combinazione con altri medicinali depressivi del SNC, possono indurre il coma.

Sebbene gabapentin possa essere rimosso con emodialisi, ciò non è abitualmente richiesto, in base alla precedente esperienza. Tuttavia, nei pazienti con grave danno renale, un trattamento di emodialisi può essere indicato.

Nel topo e nel ratto non è stata identificata una dose orale letale dopo somministrazioni fino a 8000 mg/kg. I segni di tossicità acuta nell'animale includono atassia, respiro faticoso, ptosi, ipoattività o eccitazione.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Altri antiepilettici

Codice ATC: N03AX12

#### Meccanismo d'azione

Gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi epilettiche in diversi modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede affinità per il recettore GABAA o GABAB né altera il metabolismo di GABA. Non si lega ad altri recettori di neurotrasmettitori cerebrali e non interagisce con i canali del sodio. Gabapentin si lega con alta affinità alla subunità  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità  $\alpha 2\delta$  possa essere coinvolto negli effetti anticonvulsivanti di gabapentin sugli animali. Lo screening su un gruppo ampio di molecole non suggerisce alcun altro bersaglio del farmaco a parte  $\alpha 2\delta$ .

Evidenze da diversi modelli preclinici indicano che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata dal legame a  $\alpha 2\delta$  attraverso una riduzione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori in alcune regioni del sistema nervoso centrale. Tale attività può essere alla base dell'attività anti-convulsivante di gabapentin. La rilevanza di queste attività di gabapentin sugli effetti anticonvulsivanti nell'uomo deve essere ancora stabilita.

Gabapentin mostra anche efficacia in diversi modelli preclinici animali per il dolore. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità  $\alpha 2\delta$  conduca a molteplici diverse azioni che possono essere responsabili dell'attività analgesica nei modelli animali. Le attività analgesiche di gabapentin possono verificarsi nel midollo spinale nonché nei centri cerebrali superiori tramite interazioni con le vie discendenti inibitorie del dolore. La rilevanza di queste proprietà precliniche sull'effetto clinico nell'uomo non è nota.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio clinico condotto in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e 12 anni trattati per epilessia parziale in terapia addizionale, ha mostrato una differenza numerica ma non statisticamente significativa nel 50% dei pazienti che hanno risposto positivamente al trattamento in favore del gruppo trattato con gabapentin rispetto a quello trattato con placebo. Ulteriori analisi a posteriori, compiute sulle percentuali di risposta calcolate in base all'età, non hanno rivelato un effetto statisticamente significativo di questo parametro, sia come variabile continua che dicotomica (gruppi di età 3-5 anni e 6-12 anni). I dati risultanti da questa analisi a posteriori sono riassunte nella Tabella sotto riportata:

Risposta ( $\geq 50\%$ Migliorati) divisa per Trattamento ed Età della Popolazione MITT*			
Fascia d'età	Placebo	Gabapentin	Valore di P
< 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
da 6 a 12 anni	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*La popolazione "intent to treat" modificata definisce tutti i pazienti randomizzati al farmaco in studio per i quali erano disponibili diari valutabili degli attacchi epilettici per 28 giorni, sia durante la fase basale che quella in doppio-cieco.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il picco delle concentrazioni plasmatiche di gabapentin si è osservato tra la 2<sup>a</sup> e la 3<sup>a</sup> ora. La biodisponibilità del gabapentin (frazione della dose assorbita) tende a diminuire con l'aumentare della dose. La biodisponibilità assoluta di una capsula da 300 mg è approssimativamente del 60%. Il cibo, compresa una dieta ad alto contenuto di grassi, non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del gabapentin.

Le farmacocinetiche del gabapentin non sono influenzate dalla somministrazione ripetuta. Sebbene negli studi clinici le concentrazioni plasmatiche di gabapentin siano generalmente comprese tra 2 µg/ml e 20 µg/ml, tali concentrazioni non sarebbero indicative di sicurezza o di efficacia. I parametri di farmacocinetica sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3  
Riassunto dei parametri medi di farmacocinetica (%CV) allo stato stazionario di gabapentin dopo somministrazione effettuata a intervalli di otto ore

Parametri di farmacocinetica	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg x h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario

t<sub>max</sub> = Tempo alla C<sub>max</sub>

T<sub>1/2</sub> = Emivita di eliminazione

AUC (0-8) = Area sotto la curva concentrazione-tempo allo stato stazionario dal tempo 0 a 8 ore dopo la somministrazione della dose

Ae% = Percentuale della dose di farmaco escreta in forma immodificata nelle urine dal tempo 0 a 8 ore dopo la somministrazione della dose

NA = Non disponibile

### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

Non ci sono evidenze di metabolizzazione di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti responsabili del metabolismo della sostanza.

#### Eliminazione

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

Nei pazienti anziani ed in pazienti con funzione renale compromessa, la clearance plasmatica del gabapentin è 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 raccomanda un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa o sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Le farmacocinetiche di gabapentin nei bambini sono state determinate in 50 soggetti sani di età compresa tra 1 mese e 12 anni. In generale, le concentrazioni plasmatiche di gabapentin nei bambini con età > 5 anni sono simili a quelle degli adulti, quando il farmaco è stato somministrato su base mg/kg. In uno studio di farmacocinetica su 24 soggetti pediatrici sani di età compresa tra 1 mese e 48 mesi è stata osservata un'esposizione (AUC) inferiore di circa il 30%, una C<sub>max</sub> più bassa e una maggiore clearance per peso corporeo in confronto ai dati riportati in bambini di età maggiore ai 5 anni.

#### Linearità/Non-linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) diminuisce con l'aumentare della dose, e ciò conferisce una non-linearità ai parametri di farmacocinetica, incluso il parametro di biodisponibilità (F), per es. Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non comprendono F, come CL<sub>r</sub> e T<sub>1/2</sub>), viene meglio descritta dalla farmacocinetica lineare. Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo stato stazionario sono prevedibili sulla base dei dati relativi alla somministrazione singola.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Carcinogenesi

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta a topi in dosi pari a 200, 600, e 2000 mg/kg/die e a ratti in dosi pari a 250, 1000, e 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. Le concentrazioni plasmatiche massime del farmaco nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die sono risultate 10 volte più elevate delle concentrazioni plasmatiche nell'uomo a dosi di 3600 mg/die. I tumori pancreatici a cellule acinose nei ratti maschi presentavano un basso grado di malignità, non hanno influenzato la sopravvivenza, non hanno originato metastasi o invasioni dei tessuti circostanti e risultavano simili a quelli osservati negli animali di controllo. La relazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nei ratti maschi e il rischio cancerogeno nell'uomo non è chiara.

#### Mutagenesi

Gabapentin non ha mostrato potenziale genotossico. Non è risultato mutageno in 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 causato formazione di micronuclei in cellule di midollo osseo di criceto.

#### Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione nel ratto a dosi fino a 2000 mg/kg (approssimativamente cinque volte la dose massima giornaliera umana su base mg/m<sup>2</sup> di area della superficie corporea).

## Teratogenesi

Gabapentin non ha aumentato l'incidenza di malformazioni, rispetto al gruppo di controllo, nella prole del topo, del ratto o del coniglio a dosi rispettivamente 50, 30 e 25 volte la dose giornaliera umana pari a 3600 mg (rispettivamente quattro, cinque o otto volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentin ha indotto un ritardo nel processo di ossificazione del cranio, delle vertebre, degli arti anteriori e posteriori nei roditori, indicativo di un ritardo nella crescita fetale. Questi effetti si sono manifestati nelle femmine gravide di topo trattate con dosi orali di 1000 o 3000 mg/kg/die durante il periodo di organogenesi e nelle femmine di ratto trattate con 500, 1000, o 2000 mg/kg prima e durante l'accoppiamento e per tutta la durata della gestazione. Queste dosi corrispondono a circa 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m<sup>2</sup>.

Non sono stati osservati effetti nelle femmine gravide di topo trattate con 500 mg/kg/die (circa 1/2 della dose umana su base mg/m<sup>2</sup>).

E' stata osservata una maggiore incidenza di idrouretere e/o idronefrosi nel ratto trattato con 2000 mg/kg/die in uno studio di fertilità e riproduzione generale, con 1500 mg/kg/die in uno studio di teratologia e con 500, 1000, e 2000 mg/kg/die in uno studio perinatale e postnatale. Il significato di questi dati non è noto, ma è stato associato ad un ritardo dello sviluppo. Anche queste dosi corrispondono a circa 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m<sup>2</sup>.

In uno studio di teratologia nel coniglio, si è verificato un aumento dell'incidenza di perdita fetale post-impianto con dosi di 60, 300, e 1500 mg/kg/die somministrate durante il periodo dell'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 1/4-8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m<sup>2</sup>.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Lattosio anidro  
Amido di mais  
Talco

#### Rivestimento della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E171)

Inoltre, in Gabapentin Teva Pharma 300 mg capsule rigide:

Ferro ossido giallo (E 172)

Inoltre, in Gabapentin Teva Pharma 400 mg capsule rigide:

Ferro ossido giallo (E 172)

Ferro ossido rosso (E 172)

#### Inchiostro di stampa:

Shellac  
Glicole propilenico  
Soluzione d'ammoniaca  
Idrossido di potassio  
Ferro ossido nero

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio

Formato delle confezioni:

10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 capsule rigide  
confezione ospedaliera: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsule rigide  
dose unitaria: 20x1, 60x1, 100x1 capsula rigida

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

### 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Pharma B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem Paesi Bassi

### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

#### **Gabapentin Teva Pharma 100 mg capsule rigide**

10 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698013
20 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698025
50 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698037
90 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698049
100 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698052
200 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698064
250 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698076
500 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698088
1000 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698090
20x1 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698102
60x1 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698114
100x1 capsule da 100 mg in blister	AIC n. 036698126

#### **Gabapentin Teva Pharma 300 mg capsule rigide**

10 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698165
20 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698177
50 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698189
90 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698191
100 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698203
200 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698215
250 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698227
500 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698239
1000 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698241
20x1 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698254
60x1 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698266
100x1 capsule da 300 mg in blister	AIC n. 036698278

**Gabapentin Teva Pharma 400 mg capsule rigide**

10 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698316
20 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698328
30 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698468
50 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698330
90 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698342
100 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698355
200 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698367
250 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698379
500 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698381
1000 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698393
20x1 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698405
60x1 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698417
100x1 capsule da 400 mg in blister	AIC n. 036698429

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 luglio 2005

Data del rinnovo più recente: 17 marzo 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**