

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KENEIL 600 mg compresse rivestite con film  
KENEIL 800 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 600 mg contiene 600 mg di gabapentin.  
Ogni compressa rivestita con film da 800 mg contiene 800 mg di gabapentin.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

KENEIL 600 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, bianche oblunghe, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

KENEIL 800 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, bianche oblunghe, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Epilessia

Gabapentin è indicato, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, 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, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, 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 periferico

Gabapentin è indicato negli adulti, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

#### 4.2 Posologia e 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). Se è necessario è possibile dividere le compresse in due parti uguali lungo la linea di frattura.

##### 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.

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.

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.

#### Adulti e adolescenti:

Dosaggi massimi giornalieri:

- 1800 mg/die (1 compressa da 600 mg 3 volte al giorno);
- 2400 mg/die (1 compressa da 800 mg 3 volte al giorno);
- 3600 mg/die (2 compresse da 600 mg 3 volte al giorno).

Il dosaggio di 4800 mg/die è stato ben tollerato nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto.

#### Bambini di età uguale o superiore ai 6 anni e di peso superiore a 35 kg:

Dosaggi massimi giornalieri:

- 25-35 mg/kg/die

Il dosaggio di 50 mg/kg/die è stato ben tollerato nell'ambito di uno studio clinico a lungo termine.

#### Dolore neuropatico periferico

Dosaggi massimi giornalieri:

##### Adulti

- 1800 mg/die (1 compressa da 600 mg 3 volte al giorno);
- 2400 mg/die (1 compressa da 800 mg 3 volte al giorno);
- 3600 mg/die (2 compresse da 600 mg 3 volte al giorno).

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.

#### Uso in pazienti 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 1). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

#### Uso in 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 1.

KENEIL non può essere utilizzato in pazienti con valori clearance della creatinina inferiori a 65 ml/min.

<b>Tabella 1</b>	
<b>DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE</b>	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero <sup>a</sup> (mg/die)
≥80	900-3600
65-79	900-1800

<sup>a</sup> Il dosaggio totale giornaliero deve essere somministrato suddiviso in tre dosi.

#### Uso in pazienti con anuria 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 300 mg di gabapentin dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore. Nei giorni liberi da emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

KENEIL non è adatto, per i dosaggi autorizzati, per il trattamento di pazienti sottoposti ad emodialisi con compromissione della funzionalità renale.

#### Interruzione di gabapentin

In accordo all'attuale pratica clinica, se il trattamento con gabapentin deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana indipendentemente dall'indicazione trattata.

### **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 trials randomizzati di farmaci antiepilettici controllati con placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di pensiero e comportamento suicida.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con gabapentin.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per segni di pensiero e comportamento suicida ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il medico curante qualora emergano i segni di pensiero o 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 convulsive

Sebbene non vi siano evidenze di recidive di crisi convulsive con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare lo stato epilettico (vedere paragrafo 4.2).

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

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 delle crisi convulsive in presenza di crisi generalizzate di epilessia 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.

##### Capogiri, sonnolenza, perdita di conoscenza, confusione e alterazione mentale

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 perdita di conoscenza, confusione e alterazione mentale. Di conseguenza, occorre avvisare i pazienti di prestare attenzione finché non avranno familiarizzato con i potenziali effetti del medicinale.

##### Uso concomitante con oppioidi

I pazienti che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di depressione del sistema nervoso centrale (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 di oppioidi deve essere ridotta adeguatamente (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.

##### 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 manifestare segni o sintomi di anafilassi.

##### 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) con gabapentin 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.

### 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 segnali di abuso di gabapentin, come comportamento di ricerca di farmaco, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

### Eruzione da farmaci 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 farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

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

### Esami di laboratorio

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Vi sono segnalazioni spontanee e in letteratura di casi di 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 su volontari sani (N=12), quando una capsula a rilascio controllato di morfina da 60 mg è stata somministrata 2 ore prima di una compressa 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 che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria, e la dose di gabapentin o di un oppioide deve essere ridotta in modo adeguato.

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

La farmacocinetica di 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 antiacidi contenenti alluminio e magnesio, riduce la biodisponibilità di 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.

## **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 cardiovascolari 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.

#### Allattamento

Gabapentin viene escreto nel latte materno. Poiché non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento al seno, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne che allattano. 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 può avere un'influenza lieve o moderata sulla 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 della dose.

### **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 unica sottostante suddivisi per classificazione di 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 definita sulla base dei dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b> Molto comune Comune	infezione virale polmonite, infezione respiratoria, infezione delle vie urinarie, infezione, otite media.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Comune Non nota	leucopenia <i>trombocitopenia</i>

<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non comune Non nota	reazioni allergiche (p. es. orticaria) <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 (vedere paragrafo 4.4).</i>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune Non comune Raro Non nota	anoressia, aumento dell'appetito iperglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete) ipoglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete) <i>iponatriemia</i>
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune Non comune Non nota	ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, pensiero anormale agitazione <i>allucinazioni</i>
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune Comune Non comune Raro Non nota	sonnolenza, capogiri, atassia convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anormale, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi ipocinesia, compromissione della funzione cognitiva perdita di conoscenza <i>altri disturbi del movimento (p. es. coreoatetosi, discinesia, distonia)</i>
<b>Patologie dell'occhio</b> Comune	disturbi della vista come ambliopia, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> Comune Non nota	vertigini <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 Raro	dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite depressione respiratoria
<b>Patologie gastrointestinali</b> Comune Non nota	vomito, nausea, disordini dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, bocca secca o gola secca, flatulenza <i>pancreatite</i>
<b>Patologie epatobiliari</b> Non nota	<i>epatite, ittero</i>

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Comune Non nota	edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, eruzione cutanea, prurito, acne <i>sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)</i>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> Comune Non nota	artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari <i>rabdomiolisi, mioclono</i>
<b>Patologie renali e urinarie</b> Non nota	<i>insufficienza renale acuta, incontinenza</i>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> Comune Non nota	impotenza <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 Comune Non comune Non nota	affaticamento, febbre edema periferico, alterazione dell'andatura, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale edema generalizzato <i>reazioni da sospensione (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), 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>
<b>Esami diagnostici</b> Comune Non comune Non nota	riduzione dei globuli bianchi (conta dei globuli bianchi), aumento di peso aumento degli indici di funzionalità epatica SGOT (AST), SGPT (ALT) e bilirubina <i>aumento della creatinfosfochinasi ematica</i>
<b>Traumatismo ed avvelenamento</b> Comune Non comune	ferite accidentali, fratture, abrasioni 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.).

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

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.

#### **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 <http://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 dosi più elevate 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 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  $\alpha 2\delta$ .

L'evidenza di diversi modelli preclinici indica che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata tramite un 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 del dolore preclinici negli animali. 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 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:

<b>Risposta (miglioramento <math>\geq</math> 50%) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*</b>			
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 gabapentin da 300 mg 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 µg/ml e 20 µg/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)	
	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> (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg·hr/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Concentrazione plasmatica massima allo *steady-state*

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 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 di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti a funzione mista 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.

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  $C_{max}$  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) 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.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ . La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non includono parametri di biodisponibilità come  $CLr$  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 con 2000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo 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  $mg/m^2$  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  $mg/m^2$ ).

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  $mg/m^2$ .

Non sono stati osservati effetti nelle femmine di topo gravide trattate con 500 mg/kg/die (circa  $\frac{1}{2}$  della dose impiegata nell'uomo su base  $mg/m^2$ ).

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  $mg/m^2$ .

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  $mg/m^2$ .

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Poloxamer 407  
Copovidone  
Amido di mais  
Magnesio stearato  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Macrogol 6000

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C nella confezione originale.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio  
Confezioni da 30, 50 e 60 compresse divisibili

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KENEIL 600 mg compresse rivestite con film - 30 compresse divisibili	AIC n. 039037015
KENEIL 600 mg compresse rivestite con film - 50 compresse divisibili	AIC n. 039037027
KENEIL 600 mg compresse rivestite con film - 60 compresse divisibili	AIC n. 039037039
KENEIL 800 mg compresse rivestite con film - 30 compresse divisibili	AIC n. 039037041
KENEIL 800 mg compresse rivestite con film - 50 compresse divisibili	AIC n. 039037054
KENEIL 800 mg compresse rivestite con film - 60 compresse divisibili	AIC n. 039037066

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 Luglio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO