RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Mylan Generics 100 mg Capsule Rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 22,5 mg di lattosio (come anidro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule di gelatina rigide (misura 3), con corpo e capsula di chiusura di colore bianco opaco, ripiene di polvere bianca.

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 periferico

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 sul dosaggio da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questo paragrafo.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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.

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 deve 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 della dose, 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. Dosaggi fino a 4800 mg/die sono stati ben tollerati nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose totale 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.

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. Dosaggi fino a 50 mg/kg/die sono stati ben tollerati 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 altri medicinali antiepilettici senza il rischio di alterare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin o le concentrazioni sieriche di altri medicinali antiepilettici.

Dolore neuropatico periferico

2

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 trattamento aggiuntivo.

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 della dosedeve essere effettuata più lentamente, utilizzando dosaggi più bassi o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dosaggio.

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 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

Uso in pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, come descritto in Tabella 2, e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Gabapentin può essere usato per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale.

Tabella 2	
DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero[a] (mg/die)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[b]-600
<15[c]	150[b]-300

[a] La dose totale giornaliera deve essere somministrata suddivisa in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione 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).

3

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uso in 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 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.

Metodo 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 di impiego

Gabapentin può causare anafilassi. I segni e i sintomi in 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 interromperel'assunzione di gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestare segni o sintomi di anafilassi.

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati di farmaci anti-epilettici verso placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di ideazione e comportamento suicidari. 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 eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari 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 proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

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).

Convulsioni

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 di un farmaco antiepilettico, 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 epiletticimisti, incluse le assenze.

Capogiri, sonnolenza, perdita di conoscenza, confusione e compromissione 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 confusione, perdita di conoscenza e compromissione mentale. Pertanto, 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 funzionalità 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 in pazienti anziani (65 anni ed oltre)

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 di questo gruppo di pazienti non indicano un profilo di sicurezza diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della terapia con gabapentin a lungo termine (superiore a 36 settimane) sull'apprendimento, l'intelligenza e lo sviluppo nei bambini e negli adolescenti non sono stati

5

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Rash farmacologico 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 rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS (vedere paragrafo 4.8).

È importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità come la febbre o la linfoadenopatia, può essere presente anche se il rash 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

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.

Lattosio

Questo 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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di 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 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 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 farmaci antiepilettici.

6

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 prestodue 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 correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Il rischio di difetti alla 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 madre 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, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento.

7

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 grado lieve o moderato, 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 sistemica organica e frequenza:(molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, ≤1/10), non comune (≥1/1000, ≤1/100), raro(≥1/10000, ≤1/1000), molto raro (<1/10000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). Quando unareazione 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)

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

Infezioni ed infestazioni:
Molto comune: infezioni virali
Comune: polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Comune: leucopenia
Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:
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, linfoadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi, anafilassi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
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: iponatriema.

Disturbi psichiatrici:

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune: ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero
Non comune: agitazione
Non nota: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso:
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: perdita di conoscenza
Non nota: altri disturbi del movimento (p. es. coreoatetosi, discinesia, distonia)

Patologie dell'occhio:
Comune: disturbi della vista come ambliopia, diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Comune: vertigini
Non nota: tinnito

Patologie cardiache:
Non comune: palpitazioni

Patologie vascolari:
Comune: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie,toraciche e mediastiniche:
Comune: dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Raro: depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali:
Comune: vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza
Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comune: edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne
Non nota: sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota: rabdomiolisi, mioclono

Patologie renali e urinarie:
Non nota: incontinenza, insufficienza renale acuta

9

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Comune: impotenza
Non nota: ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'eiaculazione ed anorgasmia)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: affaticamento, febbre
Comune: edema periferico, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune: edema generalizzato
Non nota: reazioni da sospensione (per la maggior parteansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace.
E' stata segnalata morte improvvisa inspiegata per la quale non è stata stabilita una reazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.

Esami diagnostici:
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
Non nota: aumento della creatinfosfochinasi ematica

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
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).

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

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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.

10

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ciò non è solitamente 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. PROPRIETA' 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. Gabantin si lega con alta affinità alla subunità α2δ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità α2δ 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 α2δ.

Evidenze che emergono da diversi modelli preclinici indicano che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata da un legame a α2δ 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 modellidi dolore preclinici negli animali. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità α2δ 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 discententi 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 pediatrici 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Risposta (miglioramento ≥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 basalesia durante le fasi del doppio cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni di picco plasmatico 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 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 microgrammi/ml e 20 microgrammi/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 *stedy-state* dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	(N=7) 300 mg		(N=14) 400 mg		(N=14) 800 mg	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C_{max} (µg/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) µg 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 concentrazione plasmatica-tempo allo steady-state da 0 a 8 ore dopo la somministrazione
Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo la 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

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

circa il 20% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di valle allo *steady-state*.
Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione
Non ci sono evidenze di un metabolismo di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidasi a funzione mista responsabili del metabolismo del farmaco.

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 della velocità 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).

Popolazione pediatrica
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 Cmax 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 ai 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 concentrazione di picco plasmatico 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è chiara la rilevanza di questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio sul rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Gabapentin non ha dimostrato 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 del 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 e 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 ½ della dose giornaliera 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 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

Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Amido di mais

14

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Talco

Involucro della capsula:
GelatinaSodio Laurilsolfato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/Al: 3 anni
Flacone in HDPE: 3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:
Flacone in HDPE: 12 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Flacone in HDPE: tenere il flacone ben chiuso.
Blister in PVC/Al: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al o flacone in HDPE con capsula di chiusura in PP o LDPE. Il rivestimento della capsula di chiusura in PP è costituito da schiuma di polistirolo ricoperta da un lato con adesivo EvaWax sensibile alla pressione.

Confezioni:
*Blisters:*10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 capsule rigide.
Confezione ospedaliera: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsule rigide.
Dose singola: 20x1, 60x1, 100x1 capsule rigide

Flaconi:
50, 100, 250 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO :

100 mg capsule rigide 10 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607012
100 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607024

15

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

100 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607036
100 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607048
100 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607051
100 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607063
100 mg capsule rigide 200 (100X2) capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607075
100 mg capsule rigide 250 capsule in blister PVC/ALAIC n. 036607087
100 mg capsule rigide 500 (5X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedalieraAIC n. 036607253
100 mg capsule rigide 1000 (10X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedalieraAIC n. 036607265
100 mg capsule rigide (20X1) capsule in blister PVC/AL dose singolaAIC n. 036607315
100 mg capsule rigide (60X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607327
100 mg capsule rigide (100X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607339
100 mg capsule rigide 50 capsule in flacone HDPEAIC n. 036607404
100 mg capsule rigide 100 capsule in flacone HDPEAIC n. 036607416
100 mg capsule rigide 250 capsule in flacone HDPEAIC n. 036607428

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 28 settembre 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 4 febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Mylan Generics 300 mg Capsule Rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 67,5 mg di lattosio (come anidro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule di gelatina rigide (misura 1), con corpo e capsula di chiusura di colore giallo opaco, ripiene di polvere bianca.

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 periferico

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 sul dosaggio da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questo paragrafo.

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

17

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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 deve 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 della dose, 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. Dosaggi fino a 4800 mg/die sono stati ben tollerati nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose totale 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.

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. Dosaggi fino a 50 mg/kg/die sono stati ben tollerati 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 altri medicinali antiepilettici senza il rischio di alterare le concentrazioni plasmatiche di gabapentin o le concentrazioni sieriche di altri medicinali antiepilettici.

<u>*Dolore neuropatico periferico*</u>

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,

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 trattamento aggiuntivo.

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 della dose deve essere effettuata più lentamente, utilizzando dosaggi più bassi o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dosaggio.

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 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

Uso in pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, come descritto in Tabella 2, e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Gabapentin può essere usato per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale.

Tabella 2	
DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero[a] (mg/die)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[b]-600
<15[c]	150[b]-300

[a] La dose totale giornaliera deve essere somministrata suddivisa in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione 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).

Uso in 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.

19

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con compromissione 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.

Metodo 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 di impiego

Anafilassi
Gabapentin può causare anafilassi. I segni e i sintomi in 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 interromperel'assunzione di gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestare segni o sintomi di anafilassi**.**

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati di farmaci anti-epilettici verso placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di ideazione e comportamento suicidari. 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 eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari 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 proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

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).

Convulsioni
Sebbene non vi siano evidenze di crisi *rebound* con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2).

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 di un farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

antiepilettico, 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.

Capogiri, sonnolenza, perdita di conoscenza, confusione e compromissione 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 confusione, perdita di conoscenza e compromissione mentale. Pertanto, 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 funzionalità 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 in pazienti anziani (65 anni ed oltre)

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 di questo gruppo di pazienti non indicano un profilo di sicurezza diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

Gli effetti della terapia con gabapentin 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.

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

21

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rash farmacologico 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 rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS (vedere paragrafo 4.8).
È importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità come la febbre o la linfoadenopatia, può essere presente anche se il rash 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
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.

Lattosio
Questo 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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di 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 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 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 farmaci 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 prestodue ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

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

22

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Il rischio di difetti alla 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 madre 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, 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 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

23

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

o altri sintomi correlati. Anche se sono stati di grado lieve o moderato, 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 sistemica organica e frequenza: (molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a ≤1/10), non comune (≥1/1000, ≤1/100), raro (≥1/10000, ≤1/1000), molto raro (<1/10000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). 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)

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

Infezioni ed infestazioni:
Molto comune: infezioni virali
Comune: polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Comune: leucopenia
Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:
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, linfoadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi, anafilassi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
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: iponatriema.

Disturbi psichiatrici:
Comune: ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero
Non comune: agitazioneNon nota: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso:
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

24

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: perdita di conoscenza
Non nota: altri disturbi del movimento (p. es. coreoatetosi, discinesia, distonia)

Patologie dell'occhio:
Comune: disturbi della vista come ambliopia, diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Comune: vertigini
Non nota: tinnito

Patologie cardiache:
Non comune: palpitazioni

Patologie vascolari:
Comune: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Comune: dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Raro: depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali:
Comune: vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza
Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comune: edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne
Non nota: sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota: rabdomiolisi, mioclono

Patologie renali e urinarie:
Non nota: incontinenza, insufficienza renale acuta

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Comune: impotenza
Non nota: ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'eiaculazione ed anorgasmia)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: affaticamento, febbre
Comune: edema periferico, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune: edema generalizzato

25

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non nota: reazioni da sospensione (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace.
E' stata segnalata morte improvvisa inspiegata per la quale non è stata stabilita una reazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.

Esami diagnostici:
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
Non nota: aumento della creatinfosfochinasi ematica

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
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).

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

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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 ciò non è solitamente 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.

26

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETA' 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. Gabantin si lega con alta affinità alla subunità α2δ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità α2δ 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 α2δ.

Evidenze che emergono da diversi modelli preclinici indicno che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata da un legame a α2δ 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 di dolore preclinici negli animali. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità α2δ 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 discententi 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 pediatrici 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 ≥ 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni di picco plasmatico 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 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 microgrammi/ml e 20 microgrammi/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 *stedy-state* dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	(N=7) 300 mg		(N=14) 400 mg		(N=14) 800 mg	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C_{max} (µg/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) µg 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 concentrazione plasmatica-tempo allo steady-state da 0 a 8 ore dopo la somministrazione
Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo la 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 di valle allo *steady-state*.
Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione
Non ci sono evidenze di un metabolismo di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidasi a funzione mista responsabili del metabolismo del farmaco.

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.

28

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale la clearance plasmatica di gabapentin viene ridotta. La costante della velocità 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).

Popolazione pediatrica
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 Cmax 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 ai 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 concentrazione di picco plasmatico 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 rilevanza di questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio sul rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Gabapentin non ha dimostrato 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 del criceto.

Compromissione della fertilità

29

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e 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 ½ della dose giornaliera 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 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

Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Amido di mais
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

30

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/Al: 3 anni
Flacone in HDPE: 3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:
Flacone in HDPE: 12 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Flacone in HDPE: tenere il flacone ben chiuso.
Blister in PVC/Al: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al o flacone in HDPE con capsula di chiusura in PP o LDPE. Il rivestimento della capsula di chiusura in PP è costituito da schiuma di polistirolo ricoperta da un lato con adesivo EvaWax sensibile alla pressione.

Confezioni:
Blisters: 10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 capsule rigide.
Confezione ospedaliera: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsule rigide.
Dose singola: 20x1, 60x1, 100x1 capsule rigide

Flaconi:
50, 100, 250 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO :

300 mg capsule rigide 10 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607099
300 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607101
300 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607113
300 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607125
300 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607137
300 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607149
300 mg capsule rigide 200 (100X2) capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607152
300 mg capsule rigide 250 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607164
300 mg capsule rigide 500 (5X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedaliera AIC n. 036607277
300 mg capsule rigide 1000 (10X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedaliera AIC n. 036607289

31

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

300 mg capsule rigide (20X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607341
300 mg capsule rigide (60X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607354
300 mg capsule rigide (100X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607366
300 mg capsule rigide 50 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607430
300 mg capsule rigide 100 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607442
300 mg capsule rigide 250 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607455

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 28 settembre 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 4 febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Mylan Generics 400 mg Capsule Rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 90,0 mg di lattosio (come anidro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule di gelatina rigide (misura 0), con corpo e capsula di chiusura di colore arancione opaco, ripiene di polvere bianca.

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 periferico

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 sul dosaggio da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questo paragrafo.

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

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.

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 deve 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 della dose, 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. Dosaggi fino a 4800 mg/die sono stati ben tollerati nell'ambito di studi clinici a lungo termine condotti in aperto. La dose totale 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.

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. Dosaggi fino a 50

33

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mg/kg/die sono stati ben tollerati 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 altri medicinali 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 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 trattamento aggiuntivo.

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 della dose deve essere effettuata più lentamente, utilizzando dosaggi più bassi o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dosaggio.

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 2). Sonnolenza, edema periferico e astenia possono essere più frequenti nei pazienti anziani.

Uso in pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, come descritto in Tabella 2, e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Gabapentin può essere usato per seguire le raccomandazioni posologiche nei pazienti con insufficienza renale.

Tabella 2	
DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio totale giornaliero[a] (mg/die)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900

34

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

15-29	150[b]-600
<15[c]	150[b]-300

[a] La dose totale giornaliera deve essere somministrata suddivisa in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione 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).

Uso in 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 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.

Metodo 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 di impiego

Anafilassi
Gabapentin può causare anafilassi. I segni e i sintomi in 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 interromperel'assunzione di gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestare segni o sintomi di anafilassi**.**

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati di farmaci anti-epilettici verso placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di ideazione e comportamento suicidari. 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 eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I

35

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

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).

Convulsioni
Sebbene non vi siano evidenze di crisi *rebound* con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2).

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 di un farmaco antiepilettico, 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.

Capogiri, sonnolenza, perdita di conoscenza, confusione e compromissione 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 confusione, perdita di conoscenza e compromissione mentale. Pertanto, 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 funzionalità 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 in pazienti anziani (65 anni ed oltre)
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

36

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 di questo gruppo di pazienti non indicano un profilo di sicurezza diverso da quello osservato in pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica
Gli effetti della terapia con gabapentin 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.

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

Rash farmacologico 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 rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS (vedere paragrafo 4.8).
È importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità come la febbre o la linfoadenopatia, può essere presente anche se il rash 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
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.

Lattosio
Questo 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.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di 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 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 che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC,

37

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 farmaci 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 prestodue 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici in generale

Il rischio di difetti alla 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 madre 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.

38

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, 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.

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 grado lieve o moderato, 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 sistemica organica e frequenza: (molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, a ≤1/10), non comune (≥1/1000, ≤1/100), raro (≥1/10000, ≤1/1000), molto raro (<1/10000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). 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)

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

Infezioni ed infestazioni:
Molto comune: infezioni virali
Comune: polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Comune: leucopenia
Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:
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, linfoadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi, anafilassi.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
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: iponatriema.

Disturbi psichiatrici:
Comune: ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero
Non comune: agitazione
Non nota: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso:
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: perdita di conoscenza
Non nota: altri disturbi del movimento (p. es. coreoatetosi, discinesia, distonia)

Patologie dell'occhio:
Comune: disturbi della vista come ambliopia, diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Comune: vertigini
Non nota: tinnito

Patologie cardiache:
Non comune: palpitazioni

Patologie vascolari:
Comune: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Comune: dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Rara: depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali:
Comune: vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza
Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari:
Non nota: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comune: edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne
Non nota: sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

40

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota: rabdomiolisi, mioclono

Patologie renali e urinarie:
Non nota: incontinenza, insufficienza renale acuta

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Comune: impotenza
Non nota: ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'eiaculazione ed anorgasmia)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: affaticamento, febbre
Comune: edema periferico, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune: edema generalizzato
Non nota: reazioni da sospensione (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace.
E' stata segnalata morte improvvisa inspiegata per la quale non è stata stabilita una reazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.

Esami diagnostici:
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
Non nota: aumento della creatinfosfochinasi ematica.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
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).

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

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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

41

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ciò non è solitamente 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. PROPRIETA' 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. Gabantin si lega con alta affinità alla subunità α2δ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità α2δ 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 α2δ.

Evidenze che emergono da diversi modelli preclinici indicano che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata da un legame a α2δ 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 di dolore preclinici negli animali. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità α2δ 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 discententi inibitorie del dolore. La rilevanza di queste proprietà precliniche sull'effetto clinico nell'uomo non è nota.

Efficacia clinica e sicurezza

42

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uno studio clinico sulla terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in pazienti pediatrici 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 ≥ 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 concentrazioni di picco plasmatico 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 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 microgrammi/ml e 20 microgrammi/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 *stedy-state* dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	(N=7) 300 mg		(N=14) 400 mg		(N=14) 800 mg	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C_{max} (µg/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) µg 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

43

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AUC (0-8) = Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo allo steady-state da 0 a 8 ore dopo la somministrazione
Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo la 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 di valle allo *steady-state*. Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione
Non ci sono evidenze di un metabolismo di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidasi a funzione mista responsabili del metabolismo del farmaco.

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 della velocità 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).

Popolazione pediatrica
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 Cmax 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

44

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta ai 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 concentrazione di picco plasmatico 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 rilevanza di questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio sul rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Gabapentin non ha dimostrato 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 del 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 e 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 ½ della dose giornaliera 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 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.

45

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Amido di mais
Talco

Involucro della capsula:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.2 Periodo di validità

Blister in PVC/Al: 3 anni
Flacone in HDPE: 3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:
Flacone in HDPE: 12 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Flacone in HDPE: tenere il flacone ben chiuso.
Blister in PVC/Al: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al o flacone in HDPE con capsula di chiusura in PP o LDPE. Il rivestimento della capsula di chiusura in PP è costituito da schiuma di polistirolo ricoperta da un lato con adesivo EvaWax sensibile alla pressione.

Confezioni:
Blisters: 10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 capsule rigide.
Confezione ospedaliera: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsule rigide.
Dose singola: 20x1, 60x1, 100x1 capsule rigide

Flaconi:
50, 100, 250 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

46

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO :

400 mg capsule rigide 10 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607176
400 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607188
400 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607190
400 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607202
400 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607214
400 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607226
400 mg capsule rigide 200 (100X2) capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607238
400 mg capsule rigide 250 capsule in blister PVC/AL AIC n. 036607240
400 mg capsule rigide 500 (5X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedaliera AIC n. 036607291
400 mg capsule rigide 1000 (10X100) capsule in blister PVC/AL confezione ospedaliera AIC n. 036607303
400 mg capsule rigide (20X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607378
400 mg capsule rigide (60X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607380
400 mg capsule rigide (100X1) capsule in blister PVC/AL dose singola AIC n. 036607392
400 mg capsule rigide 50 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607467
400 mg capsule rigide 100 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607479
400 mg capsule rigide 250 capsule in flacone HDPE AIC n. 036607481

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 28 settembre 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 4 febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

47

Documento reso disponibile da AIFA il 08/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).