

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GABAPENTIN GERMED «100 mg capsule rigide»

GABAPENTIN GERMED «300 mg capsule rigide»

GABAPENTIN GERMED «400 mg capsule rigide»

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Eccipienti:

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 13 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 40 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 53 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule da 100 mg sono rigide di colore bianco.

Le capsule da 300 mg sono rigide di colore giallo.

Le capsule da 400 mg sono rigide di colore arancio.

### 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

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).

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

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

#### Sospensione 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.

#### Adulti e adolescenti:

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

#### *Bambini di età uguale o superiore ai 6 anni:*

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

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

#### **Dolore neuropatico periferico**

#### **Adulti**

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

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

### Istruzioni per tutte le indicazioni

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

#### 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 della funzionalità renale

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

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

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

<sup>b</sup> Da somministrare al dosaggio di 300 mg a giorni alterni.

<sup>c</sup> 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 liberi da emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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).

Sebbene non vi siano evidenze di recidive di crisi epilettiche 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 farmaci antiepilettici, al fine di raggiungere la monoterapia con gabapentin, hanno una bassa percentuale di successo.

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

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

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

#### **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).

E' importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, 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'etiologia 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 di legame colorimetrico, oppure di utilizzare questi metodi alternativi sin dall'inizio.

Le capsule rigide di GABAPENTIN Germed contengono 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.

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 modesto incremento di rischio di ideazione e comportamento suicidario.

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

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per segni di 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rischi generalmente correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici

Il rischio di difetti della nascita aumenta di 2-3 volte nella prole di donne trattate con un medicinale antiepilettico. I difetti segnalati con maggiore frequenza sono labbro leporino, malformazioni

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

#### Rischi correlati al gabapentin

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

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

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

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 gravità lieve o moderata, questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente pericolosi in pazienti che guidano veicoli o usano macchinari. Ciò è particolarmente vero all'inizio del trattamento e dopo un aumento del dosaggio.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici condotti nell'epilessia (in terapia aggiuntiva e in monoterapia) e nel dolore neuropatico sono riportati nella lista sottostante suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (molto comuni (> 1/10), comuni (> 1/100 a < 1/10), non comuni (> 1/1.000 a < 1/100), rari (> 1/10.000 a 1/1.000), molto rari (< 1/10.000)). Quando un effetto indesiderato è stato osservato con frequenze diverse negli studi clinici, è stato assegnato alla frequenza più alta segnalata.

Ulteriori reazioni segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse con una frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in corsivo nell'elenco sottostante. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

#### *Infezioni e 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

*Patologie 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, rash, epatite, linfadenopatia, eosinofilia e talvolta altri segni e sintomi*

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Comune: anoressia, aumento dell'appetito

*Disturbi psichiatrici*

Comuni: ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero  
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, ipocinesia  
Non comune:  
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

*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, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)*

#### *Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comuni: 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*

#### *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. Sono stato segnalati casi di morte improvvisa inspiegati per i quali non è stata stabilita una relazione 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: *variazioni dei livelli di glucosio ematico in pazienti diabetici, aumento della creatininfosfochinasi*

#### *Traumatismo ed avvelenamento*

Comune: ferite accidentali, fratture, abrasioni,

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 creatin chinasi.

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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### 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, 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.

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

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiepilettici Codice ATC: N03AX12

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

Gabapentin è strutturalmente correlato al neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico) ma il suo meccanismo di azione differisce da quello di numerose altre sostanze attive che interagiscono con le sinapsi GABAergiche quali valproato, barbiturici, benzodiazepine, inibitori della GABA transaminasi, inibitori della captazione GABA, GABA agonisti, e profarmaci del GABA. Studi *in vitro* effettuati con gabapentin radiomarcato hanno identificato nei tessuti cerebrali del ratto, includenti neocorteccia ed ippocampo, un nuovo sito di legame peptidico che può riferirsi all'attività anticonvulsivante ed analgesica del gabapentin e dei suoi derivati strutturali. Il sito di legame di gabapentin è stato identificato quale subunità  $\alpha_2$ -delta dei canali del calcio a voltaggio dipendenti.

Gabapentin a concentrazioni clinicamente rilevanti non si lega ad altri farmaci comuni o recettori neurotrasmettitoriali cerebrali includenti recettori GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e per benzodiazepine, glutammato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Gabapentin non interagisce *in vitro* con i canali del sodio differenziandosi così da fenitoina e carbamazepina. Gabapentin riduce in parte le risposte all'agonista glutamatergico N-metil-d-aspartato (NMDA) in alcuni sistemi *in vitro*, ma solo a concentrazioni superiori a 100  $\mu$ M non raggiungibili *in vivo*. Gabapentin riduce leggermente il rilascio *in vitro* di neurotrasmettitori monoaminici. La somministrazione di gabapentin nel ratto aumenta il turnover di GABA in numerose regioni cerebrali in maniera analoga al valproato di sodio, anche se in differenti regioni cerebrali. La relazione tra queste diverse attività del gabapentin e gli effetti anticonvulsivanti deve essere ancora definita. Negli animali, gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi provocate da elettroshock massimale, da sostanze convulsivanti includenti inibitori della sintesi di GABA, e in modelli genetici di convulsioni.

Uno studio clinico sulla terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in pazienti

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

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

Risposta (miglioramento $\geq$ 50%) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*			
Categoria d'età	Placebo	Gabapentin	Valore-P
Età < 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
Età 6-12 anni	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

La farmacocinetica del gabapentin non è influenzata dalla somministrazione ripetuta. Sebbene negli studi clinici le concentrazioni plasmatiche di gabapentin siano generalmente comprese tra 2 µg/ml e 20 µg/ml, tali concentrazioni non sono state indicative di sicurezza o di efficacia.

I parametri di farmacocinetica sono riportati nella Tabella 3.

### Tabella 3

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

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

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

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

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

AUC(0-8) = Area sotto la curva allo *steady-state* da 0 a 8 ore dopo somministrazione

Ae% = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo somministrazione  
ND = Non disponibile

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

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

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

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

In uno studio di farmacocinetica su 24 soggetti pediatrici sani di età compresa tra 1 mese e 48 mesi è stata osservata un'esposizione (AUC) inferiore ad circa il 30%, una C<sub>max</sub> più bassa e una maggiore clearance per peso corporeo in confronto ai dati riportati in bambini di età maggiore ai 5 anni.

#### Linearità/Non linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) 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 CL<sub>r</sub> e T<sub>1/2</sub>) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare. Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo *steady-state* sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Cancerogenesi

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta a topi (200, 600, 2000 mg/kg/die) e ratti (250, 1000, 2000 mg/kg/die) per due anni. Un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori pancreatici a cellule acinose è stato riscontrato solo nei ratti maschi alla dose più elevata. La massima concentrazione plasmatica del farmaco e l'area sotto la curva nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione terapeutica in individui trattati con la massima dose terapeutica raccomandata di 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 correlazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio e il rischio cancerogeno nell'uomo.

### Mutagenesi

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

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

### Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione in ratti a dosi fino a 2000 mg/kg (circa cinque volte la dose massima giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> della superficie corporea).

### Teratogenesi

Gabapentin non ha aumentato l'incidenza di malformazioni rispetto ai controlli, nella prole di topi, ratti o conigli con dosi rispettivamente fino a 50, 30 e 25 volte la dose giornaliera utilizzata nell'uomo pari a 3600 mg (rispettivamente quattro, cinque o otto volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup>).

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<sup>2</sup>.

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

Un aumento nell'incidenza di idrouretere e/o idronefrosi è stato osservato nei ratti trattati con 2000 mg/kg/die in uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, con 1500 mg/kg/die in uno studio di teratologia e rispettivamente con 500, 1000 e 2000 mg/kg/die in uno studio perinatale e post-natale. Non si conosce il significato di questi dati, ma sono stati associati ad un ritardo dello sviluppo. Queste dosi corrispondono a circa 1-5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m<sup>2</sup>.

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<sup>2</sup>.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

100 mg capsule:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina e titanio diossido (E171)

300 mg capsule:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina, titanio diossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172)

400 mg capsule:

amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo e ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

**GABAPENTIN GERMED 100 mg capsule rigide:** scatola da 50 capsule rigide da 100 mg in blister

**GABAPENTIN GERMED 300 mg capsule rigide:** scatola da 50 capsule rigide da 300 mg in blister

**GABAPENTIN GERMED 400 mg capsule rigide:** scatola da 30 capsule rigide da 400 mg in blister

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

Nessuna istruzione particolare

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

GERMED Pharma S.p.A.

Via C. Cantù, 11 - 20092 Cinisello Balsamo (MI)

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

GABAPENTIN GERMED 100 mg capsule rigide - 50 capsule: A.I.C. n. 036410013

GABAPENTIN GERMED 300 mg capsule rigide - 50 capsule: A.I.C. n. 036410025

GABAPENTIN GERMED 400 mg capsule rigide - 30 capsule: A.I.C. n. 036410037

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

Prima autorizzazione: 28 giugno 2005

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

Determinazione AIFA del...