

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Ranbaxy 100 mg capsule rigide
Gabapentin Ranbaxy 300 mg capsule rigide
Gabapentin Ranbaxy 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di gabapentin
Ogni capsula rigida contiene 300 mg di gabapentin
Ogni capsula rigida contiene 400 mg di gabapentin

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Capsule rigide (misura 4) con coperchio e corpo bianco opaco e con impresso "G 100" sia sul coperchio che sul corpo in inchiostro nero commestibile.

Capsule rigide (misura 0) con coperchio e corpo avorio opaco e con impresso "G 300" sia sul coperchio che sul corpo in inchiostro nero commestibile.

Capsule rigide (misura 0) con coperchio e corpo arancio opaco e con impresso "G 400" sia sul coperchio che sul corpo in inchiostro nero commestibile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Il 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).

Il 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

Negli adulti il gabapentin è indicato per il 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 uno schema di titolazione per l'inizio della terapia, valido per tutte le indicazioni, ed è raccomandato per gli adulti e per gli adolescenti di età uguale e superiore a 12 anni. Le istruzioni della posologia per i bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo separato in questa sezione.

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

Sospensione di Gabapentin

Secondo l'attuale pratica clinica, nel caso si dovesse sospendere il gabapentin, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno una settimana indipendentemente dall'indicazione.

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede una terapia a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal medico curante secondo la tollerabilità e l'efficacia individuale.

Adulti e adolescenti

In studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato 900-3600 mg/die. La terapia può essere iniziata con una titolazione del dosaggio come descritto nelle Tabella 1 o somministrando 300 mg tre volte/die (TID) al Giorno 1. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità individuali del paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata con incrementi di 300mg/die ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. Una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin può essere più appropriata in alcuni pazienti. Il tempo minimo per raggiungere una dose di 1800 mg/die è di una settimana, per raggiungere 2400 mg/die è di due settimane in totale e per raggiungere 3600 mg/die è di tre settimane in totale. In studi clinici a lungo termine condotti in aperto, i dosaggi superiori a 4800 mg/die sono stati ben tollerati. La dose massima giornaliera deve essere suddivisa in tre singole somministrazioni, l'intervallo massimo tra le dosi non deve superare le 12 ore per prevenire la comparsa improvvisa di attacchi epilettici.

Bambini di età uguale o superiore a 6 anni

La dose iniziale deve variare tra 10-15 mg/kg/die e la dose efficace è raggiunta aumentando la titolazione in un periodo approssimativo di tre giorni. La dose efficace di gabapentin nei bambini di età uguale o superiore a 6 anni è di 25-35 mg/kg/die. Dosi fino a 50 mg/kg/die sono state ben tollerate in uno studio clinico a lungo termine. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre singole dosi, l'intervallo massimo 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, il gabapentin può essere usato in combinazione con 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 iniziata attraverso una titolazione della dose come descritto nella Tabella 1. In alternativa, la dose iniziale è di 900 mg/die suddivisa in tre somministrazioni uguali. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità del paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata con incrementi di 300 mg/die ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. Una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin può essere più appropriata in alcuni pazienti. Il tempo minimo per raggiungere una dose di 1800 mg/die è di una settimana, per raggiungere 2400 mg/die è di due settimane in totale e per raggiungere 3600 mg/die è di tre settimane in totale.

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

Uso nei pazienti anziani (al di sopra di 65 anni)

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

Uso nei pazienti con funzionalità renale compromessa

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

DOSAGGIO DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della Creatinina (ml/min)	Dose Totale Giornaliera ^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 in pazienti con funzionalità renale compromessa (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 giornaliera deve essere ridotta in proporzione alla clearance della creatinina (per esempio, i pazienti con clearance 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 nei pazienti sottoposti a emodialisi

Nei pazienti con anuria sottoposti ad emodialisi che non sono stati mai 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 a emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

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

Modo di somministrazione

Uso orale

Il gabapentin può essere assunto con o senza cibo e la capsula deve essere deglutita intera con una sufficiente quantità di liquidi (per esempio un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del 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.

Anafilassi

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

Pancreatite acuta

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

Crisi epilettiche

4

Var 27

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021

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).

4

Sebbene non vi siano evidenze di recidive di crisi epilettiche con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato 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 in pazienti refrattari al trattamento con più farmaci antiepilettici, al fine di raggiungere la monoterapia con gabapentin, hanno una bassa percentuale di successo.

Il 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, il gabapentin deve essere impiegato con cautela in pazienti con attacchi epilettici misti, incluse le assenze.

Capogiri, sonnolenza, perdita di coscienza, confusione e compromissione dello stato mentale

Il trattamento con Gabapentin è stato associato a capogiri e sonnolenza che possono aumentare il rischio di lesioni accidentali (cadute) nei pazienti anziani. Nella fase di commercializzazione del medicinale, sono stati riferiti casi di perdita di coscienza, confusione e compromissione dello stato mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di fare attenzione fino a quando non hanno familiarizzato con i potenziali effetti di questo medicinale.

Uso concomitante con oppioidi

I pazienti che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere tenuti attentamente sotto controllo per individuare segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC), come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria. I pazienti che fanno uso concomitante di gabapentin e morfina possono presentare un aumento delle concentrazioni di gabapentin. La dose di gabapentin o di oppioidi deve essere ridotta appropriatamente (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

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

Uso nei pazienti anziani (oltre 65 anni di età)

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

Popolazione pediatrica

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

Abuso e dipendenza

5

Var 27

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021

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).

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

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

In pazienti che assumevano farmaci antiepilettici compreso il gabapentin (vedere paragrafo 4.8), sono state riferite reazioni sistemiche da ipersensibilità gravi e pericolose per la vita come eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

È importante notare che le prime manifestazioni di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono comparire anche senza la presenza di eruzione cutanea. Se sono presenti questi segni e sintomi, il paziente deve essere visitato immediatamente. Gabapentin deve essere sospeso se non è possibile stabilire una diversa eziologia per segni e sintomi.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ci sono segnalazioni spontanee e in letteratura di casi di depressione respiratoria e/o sedazione associate al 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 segni di depressione del SNC, come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria e la dose di gabapentin o di morfina deve essere ridotta in modo adeguato.

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

La farmacocinetica di gabapentin allo stato stazionario è simile nei soggetti sani e nei 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 stato stazionario di ciascun componente.

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

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

Una lieve riduzione nell'escrezione renale di gabapentin osservata quando somministrato con cimetidina non dovrebbe essere di importanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi generalmente correlati all'epilessia e ai medicinali antiepilettici

Il rischio di difetti della nascita è aumentato 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 multipla 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 una 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 potenziale rischio per l'uomo non è noto. Il 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 durante ogni gravidanza esaminata.

Allattamento

Il gabapentin viene escreto nel latte materno. Poiché non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento, è necessario prestare attenzione quando il gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento. Il 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

Il gabapentin può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il 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 stati riportati nella lista sottostante suddivisi per apparati e per frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Quando un effetto indesiderato è stato osservato con frequenze diverse negli studi clinici, è stato assegnato alla classe di frequenza più alta segnalata.

Altre reazioni avverse riferite dopo la commercializzazione del medicinale sono incluse come frequenza Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) *in **italico*** nell'elenco sotto riportato.

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

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	infezioni virali	polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media			
Patologie del sistema emolinfopoietico		leucopenia			<i>trombocitopenia</i>
Disturbi del sistema immunitario			reazioni allergiche (ad esempio orticaria)		<i>anafilassi, sindrome da ipersensibilità, una reazione sistemica che si presenta con diverse variabili che possono comprendere febbre, eruzione cutanea, epatite linfadenopatia, eosinofilia e altri segni e sintomi</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		anoressia, aumento dell'appetito	iperglicemia ¹	ipoglicemia ¹	<i>iponatriemia</i>
Disturbi psichiatrici		ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero	agitazione		<i>allucinazioni</i>
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza, capogiri, atassia	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anormale, nistagmo,		perdita di coscienza	<i>altri disturbi del movimento (per esempio coreoatetosi, discinesia, distonia)</i>

¹ osservata più spesso nei pazienti diabetici

² vedere paragrafo 4.4

Nel corso del trattamento con gabapentin sono stati segnalati casi di pancreatite acuta. Non è chiaro il rapporto di causalità con il gabapentin (vedere paragrafo 4.4.)

Nei pazienti sottoposti a emodialisi a causa di insufficienza renale in fase terminale, è stata riferita miopatia con alti livelli di creatinina.

Infezioni delle vie respiratorie, otite media, convulsioni e bronchite sono state segnalate 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

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. 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 a 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 in combinazione con altri medicinali che deprimono il Sistema Nervoso Centrale, possono portare a coma.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici. Altri antiepilettici Codice ATC: N03AX12

Meccanismo di azione

Gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi epilettiche in diversi modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede affinità per il recettore GABAA o GABAB né altera

il metabolismo di GABA. Non si lega ad altri recettori di neurotrasmettitori cerebrali e non interagisce con i canali del sodio. Gabapentin si lega con alta affinità alla subunità $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità $\alpha 2\delta$ possa essere coinvolto negli effetti anticonvulsivanti di gabapentin sugli animali. Lo screening su un gruppo ampio di molecole non suggerisce alcun altro bersaglio del farmaco a parte $\alpha 2\delta$.

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

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

Efficacia clinica e sicurezza

Uno studio clinico sulla terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in pazienti 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 trattato con gabapentin rispetto al gruppo che riceveva 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 e 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%)	0,5 144

*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) di gabapentin allo stato stazionario dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro di farmacocinetica	300 mg		400 mg		800 mg	
	(N = 7)		(N = 14)		(N=14)	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
Cmax (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
tmax (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (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% (%)	NA	NA	47,2	(25)	3,4	(37)

Cmax = Concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario

tmax = Tempo alla Cmax

T1/2 = Emivita di eliminazione

AUC(0-8) = Area sotto la curva allo stato stazionario 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

Il 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 stato stazionario. Il gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Il 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 del gabapentin viene ridotta. La costante di eliminazione, la clearance plasmatica e la clearance renale del gabapentin sono direttamente proporzionali alla clearance della creatinina.

Il 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 del gabapentin nei bambini è stata determinata in 50 soggetti sani di età compresa tra 1 mese e 12 anni. In generale, le concentrazioni plasmatiche del 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 condotto su 24 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 e 48 mesi, è stata osservata un'esposizione inferiore di circa il 30% (AUC), una C_{max} più bassa e una clearance superiore per peso corporeo in confronto ai dati disponibili riportati nei bambini di età superiore ai 5 anni.

Linearità/Non linearità

La biodisponibilità del 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_r e T_{1/2}) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare. Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo stato stazionario sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

Il gabapentin è stato somministrato mediante dieta a topi (200, 600, 2000 mg/kg/die) e ratti (250, 1000, 2000 mg/kg/die) per due anni. Un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori pancreatici a cellule acinose è stato riscontrato solo nei ratti maschi alla dose più elevata. La massima concentrazione plasmatica del farmaco nei ratti con 2000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo con 3600 mg/die. I tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio hanno un basso grado di malignità, non hanno influenzato la sopravvivenza, non hanno dato luogo a metastasi o a invasione dei tessuti circostanti e risultavano simili a quelli osservati negli animali di controllo. Non è chiara la relazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio e il rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

Il gabapentin non ha potenziale genotossico. Esso non è risultato mutageno nei test standard in vitro condotti con cellule batteriche o di mammifero. Il 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 nei ratti trattati con dosi fino a 2000 mg/kg (circa cinque volte la dose massima giornaliera impiegata nell'uomo calcolata in mg/m² sulla base della superficie corporea).

Teratogenesi

Il 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 calcolata in mg/m²).

Il 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 calcolata in mg/m²).

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Mannitolo
Amido di mais
Talco
Magnesio stearato

Involucro delle capsule:

Gelatina
Sodio lauril solfato
Titanio diossido (E171)
Nel 400 mg: Ferro ossido rosso (E172)
Nel 300 mg e 400 mg: Ferro ossido giallo (E172)

Inchiosiro:

Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Potassio idrossido
Glicole propilenico

6.1 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

- 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- 6.5 Natura e contenuto del contenitore**
Flacone HDPE con cotone chiuso con tappo a vite. Confezioni da 20, 30, 50, 60, 90, 100 e 200 capsule rigide.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
- 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**
Nessuna istruzione particolare.
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano
- 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
AIC n. 038346019 - 100 mg capsule rigide, 20 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346134 - 100 mg capsule rigide, 30 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346021 - 100 mg capsule rigide, 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346033 - 100 mg capsule rigide, 100 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346045 - 100 mg capsule rigide, 200 capsule in flacone HDPE

AIC n. 038346058 - 300 mg capsule rigide, 20 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346146 - 300 mg capsule rigide, 30 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346060 - 300 mg capsule rigide, 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346072 - 300 mg capsule rigide, 100 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346084 - 300 mg capsule rigide, 200 capsule in flacone HDPE

AIC n. 038346096 - 400 mg capsule rigide, 20 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346159 - 400 mg capsule rigide, 30 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346122 - 400 mg capsule rigide, 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346108 - 400 mg capsule rigide, 100 capsule in flacone HDPE
AIC n. 038346110 - 400 mg capsule rigide, 200 capsule in flacone HDPE
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2008
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Agosto 2017