RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin AWP 100mg capsule rigide
Gabapentin AWP 300mg capsule rigide
Gabapentin AWP 400mg 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 22,5 mg di lattosio anidro.
Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 67,5 mg di lattosio anidro.
Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 90 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Gabapentin 100mg capsule rigide:
capsule rigide in gelatina, con corpo e cappuccio bianco opaco.

Gabapentin 300mg capsule rigide:
capsule rigide in gelatina, con corpo e cappuccio giallo opaco.

Gabapentin 400mg capsule rigide:
capsule rigide in gelatina, con corpo e cappuccio arancione opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Il gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi convulsivi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Il gabapentin è indicato come monoterapia nel trattamento degli attacchi convulsivi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni in poi.

Trattamento del dolore neuropatico periferico.

Negli adulti il gabapentin è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico, come la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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

Nella Tabella 1 è 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 da 12 anni in poi. Le istruzioni della posologia per bambini al di sotto dei 12 anni sono fornite in un sottocapitolo separato in questo paragrafo.

Tabella 1: **schema di dosaggio – titolazione iniziale**		
Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
300mg una volta al giorno	300mg due volte al giorno	300mg tre volte al giorno

Interruzione di gabapentin
In accordo con la pratica clinica corrente, se il trattamento con gabapentin deve essere interrotto si raccomanda la riduzione graduale in un tempo minimo di una settimana indipendentemente dall'indicazione.

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede una terapia a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal suo medico curante in base alla tolleranza e all'efficacia individuale.

Adulti ed adolescenti

Negli studi clinici, l'intervallo di dosaggio efficace è stato da 900 a 3600 mg al giorno. La terapia può essere iniziata titolando la dose come descritto nella tabella 1 o somministrando, il giorno 1, 300mg tre volte in un giorno (TID). Successivamente, la dose può essere ulteriormente incrementata a 300mg al giorno, aumentandola ogni 2-3 giorni fino ad una dose massima di 3600mg al giorno, in base alla risposta e alla tollerabilità individuale del paziente. Per alcuni pazienti può essere più appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il periodo minimo per arrivare ad una dose di 1800mg al giorno è una settimana, per arrivare a 2400mg al giorno è di 2 settimane in totale e per arrivare a 3600mg al giorno è di 3 settimane in totale. In studi clinici a lungo termine e in aperto i dosaggi superiori a 4800mg al giorno sono stati ben tollerati. La dose massima giornaliera deve essere suddivisa in tre singole dosi e l' intervallo massimo tra le dosi non deve superare le 12 ore per prevenire la comparsa di convulsioni improvvise.

Bambini di età uguale o superiore a 6 anni

La dose iniziale deve variare da 10 a 15 mg/kg/die e la dose efficace viene raggiunta aumentando la titolazione approssimativamente in un perido di tre giorni. La dose efficace di gabapentin nei bambini di età uguale o superiore a sei anni è di 25-35 mg/kg/die. In uno studio clinico a lungo termine, dosaggi ~~superiori~~ fino a 50mg/kg/die sono stati ben tollerati. La dose totale giornaliera deve essere divisa in tre singole dosi, l'intervallo massimo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche del gabapentin per ottimizzare la terapia con gabapentin. Inoltre, il gabapentin può essere utilizzato in combinazione con altri medicinali antiepilettici senza procurare un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche del gabapentin o le concentrazioni sieriche di altri medicinali antiepilettici.

Dolore neuropatico periferico

Adulti

La terapia può essere iniziata con una titolazione della dose come descritto nella Tab.1. In alternativa, la dose iniziale è di 900mg/die divisa in tre dosi uguali. Successivamente, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente incrementata con aumenti di 300mg/die ogni 2-3 giorni fino ad una dose massima di 3600mg/die. In alcuni pazienti può essere appropriata una titolazione più lenta del dosaggio di gabapentin. Il tempo minimo per raggiungere una

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

dose di 1800 mg/die è di una settimana, per raggiungere 2400mg/die è di 2 settimane in totale e per raggiungere 3600mg/die è di 3 settimane in totale.

Nel trattamento del dolore neuropatico periferico, come 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, p.es. basso peso corporeo, pazienti sottoposti a trapianto di organi, 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 (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. 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]Il dosaggio totale giornaliero deve essere somministrato suddiviso in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <79 ml/min)
[b]Da somministrare come 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 a 400 mg, seguita da 200 a 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 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 da 200 a 300 mg dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore.

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

Casi di ideazione e comportamenti suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials 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 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 i segni di ideazione o comportamenti suicidari.

Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Nei pazienti che assumo farmaci antiepilettici incluos gabapentin sono state riferite reazioni di ipersensibilità sistemica gravi e pericolose per la vita quali eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).
È importante notare che le prime manifestazioni di ipersensibilità, quali febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione non è evidente. Se sono presenti segni o sintomi di questo tipo, il paziente deve essere valutato immediatamente. Se non può essere definita un'eziologia alternativa per i segni o i sintomi, il trattamento con gabapentin deve essere interrotto.

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 crisi di rimbalzo (*rebound)* con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare in uno stato epilettico (vedere paragrafo 4.2).

Con gabapentin, come con altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti hanno avuto un aumento nella frequenza degli attacchi epilettici 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.

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.

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 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.

Esami di laboratorio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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.

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 Interazioni con altri medicinali 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 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 dell'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 *stato stazionario* è simile in soggetti sani ed in pazienti con epilessia in trattamento con questi agenti antiepilettici.

La somministrazione concomitante di gabapentin con contraccettivi orali contenenti noretindrone e/o etinilestradiolo, non influenza la farmacocinetica agli stati stazionari di ciascun componente.
La somministrazione concomitante di gabapentin con antiacidi contenenti alluminio e magnesio, riduce la biodisponibilità di gabapentin fino al 24%. Si raccomanda di assumere gabapentin al più presto due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

<u>Rischi relativi all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale</u>

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 cardiache 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, quindi 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 che 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.

<u>Rischi correlati al gabapentin</u>

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di gabapentin in donne in gravidanza.
Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. Il gabapentin non deve essere utilizzato durante la

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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.

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.

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 monoterapia) e nel dolore neuropatico sono riportati nella lista sottostante suddivisi per classificazione sistemica organica e per frequenza (molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1.000, <1/100) e rari (≥1/10.000; <1/1.000)). 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 segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse con una frequenza Non Nota (non può essere ~~stimata in~~valutata sulla base ~~ai~~ dei dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante.
Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

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*

Disturbi del sistema immunitario:
Non comune: reazioni allergiche (p.es. orticaria)
Non nota: eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Comune: anoressia, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici:
Comune: ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, pensiero normale
Non nota: *allucinazioni*

Patologie del sistema nervoso:
Molto comune: sonnolenza, capogiri, atassia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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: convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi
Non comune: ipocinesia
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:
Comuni: 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*

Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:
Comune: artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota: *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 ~~o generalizzato~~, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune: edema generalizzato
Non nota: *reazioni da sospensione (per la maggiore parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace. Sono stati segnalati casi di morte improvvisa inspiegabili per i quali non è stata stabilita una relazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.*

Esami diagnostici:
Comuni: riduzione dei globuli bianchi (conta dei globuli bianchi), aumento di peso

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Non comune: aumento degli indici di funzionalità epatica, SGOT (AST), SGPT (ALT) e birilubina

Non nota: *variazioni dei livelli di glucosio in pazienti diabetici*, ~~aumento degli indici di funzionalità epatica~~

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:
Comune: ferite accidentali, fratture, abrasioni

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 in emodialisi a causa di insufficienza renale allo stadio terminale, è stata riferita miopatia con livelli elevati di creatinchinasi.
Infezioni delle vie respiratorie, otite media, convulsioni e bronchiti 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.

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 una 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 se associati all'utilizzo di altri medicinali che deprimono il SNC, possono portare al 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 con dosi fino a 8000 mg/Kg non è stata identificata una dose orale letale di gabapentin. I segni di tossicità acuta negli animali hanno incluso atassia, respirazione affaticata, ptosi, ipoattività o eccitazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiepilettici
Codice ATC: N03AX12

L'esatto meccanismo d'azione del gabapentin non è noto.
Il 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 GABA-ergiche 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 celebrali del ratto, neocorteccia ed ippocampo inclusi, 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 del gabapentin è stato identificato quale subunità $alfa_2$ – delta dei canali del calcio voltaggio dipendenti.

Il gabapentin a concentrazioni clinicamente rilevanti non si lega ad altri farmaci comuni o ai recettori dei neurotrasmettitori cerebrali compresi i recettori $GABA_A$, $GABA_B$, e per benzodiazepine, glutammato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

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 ≥50%) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*			
Categoria d'età	Placebo	Gabapentin	Valore P
< 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
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) di gabapentin allo stato stazionario 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_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (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)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

µg•hr/ml						
Ae%(%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario
t_{max} = Tempo alla C_{max}
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.

Metabolismo

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.

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 CLr 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 a 200, 600, e 2000 mg/Kg/die e ai ratti a 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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/m^2 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/m^2).

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/m^2.

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/m^2).

Un aumento nell'incidenza di idrouretere e/o idronefrosi è stato osservato nei ratti trattati con 2000 mg/Kg/die in uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, con 1500 mg/Kg/die in uno studio di teratologia e rispettivamente con 500, 1000 e 2000 mg/Kg/die in uno studio perinatale e post – natale. Non si conosce il significato di questi dati, ma sono stati associati a un ritardo dello sviluppo. Queste dosi corrispondono a circa 1 – 5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 3600 mg calcolata in 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 ¼ - 8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg calcolata in mg/m^2.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
Lattosio anidro
Amido di mais
Talco

Involucro della capsula
Gelatina
Titanio diossido (E171)

In aggiunta nelle capsule rigide da 300 mg di Gabapentin:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Ferro ossido giallo (E172)

In aggiunta nelle capsule rigide da 400 mg di Gabapentin:
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

Periodo di validità dall'apertura:
Flacone in HDPE: 12 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Flacone in HDPE: conservare il contenitore 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 PP

Confezioni:
Blisters:
20, 30, 50, 100, 200 (2x100) capsule rigide

Flaconi:
100 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

A.W.P. srl
Largo Donegani 2
20121 Milano
Italia

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

AIC n. 038267011/M - 100 Mg Capsule Rigide 20 Capsule In Blister PVC/Al
AIC n. 038267023/M - 100 Mg Capsule Rigide 30 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267035/M - 100 Mg Capsule Rigide 50 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267047/M- 100 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267050/M - 100 Mg Capsule Rigide 200 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267062/M - 100 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Flacone HDPE
AIC n. 038267074/M - 300 Mg Capsule Rigide 20 Capsule In Blister PVC /Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

AIC n. 038267076/M - 300 Mg Capsule Rigide 30 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267098/M - 300 Mg Capsule Rigide 50 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267100/M - 300 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267112/M - 300 Mg Capsule Rigide 200 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267124/M - 300 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Flacone HDPE
AIC n. 038267136/M - 400 Mg Capsule Rigide 20 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267148/M - 400 Mg Capsule Rigide 30 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267151/M - 400 Mg Capsule Rigide 50 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267163/M - 400 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267175/M - 400 Mg Capsule Rigide 200 Capsule In Blister PVC /Al
AIC n. 038267187/M - 400 Mg Capsule Rigide 100 Capsule In Flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

~~Dicembre~~ 09/201~~1~~2

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).