

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentina Actavis 100 mg capsule rigide
Gabapentina Actavis 300 mg capsule rigide
Gabapentina Actavis 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 100 mg di gabapentina.
Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 300 mg di gabapentina.
Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 400 mg di gabapentina.

Eccipienti:

Ogni capsula rigida da 100mg contiene 16.83 mg di lattosio (come monoidrato)
Ogni capsula rigida da 100mg contiene 50.5 mg di lattosio (come monoidrato)
Ogni capsula rigida da 100mg contiene 67.33 mg di lattosio (come monoidrato)

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

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
300mg una volta/die	300mg 2 volte/die	300mg 3 volte/die

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede trattamenti a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal medico curante in base alla tollerabilità e alla efficacia per il singolo paziente. Quando a giudizio del medico è necessaria una riduzione della dose, una sospensione del trattamento o la sostituzione con un medicinale alternativo, ciò dovrà avvenire gradualmente nell'arco di almeno una settimana.

Adulti e adolescenti:

Negli studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato 900-3600 mg/die. Il trattamento può essere avviato attraverso una titolazione 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 ^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 per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 79 ml/min).

^b Da somministrare al dosaggio di 300 mg a giorni alterni.

^c Per i pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min, la dose totale giornaliera deve essere ridotta in proporzione alla clearance della creatinina (p.es., i pazienti con clearance della creatinina pari a 7,5 ml/min devono essere trattati con una dose giornaliera pari alla metà di quella impiegata in pazienti con clearance della creatinina di 15 ml/min).

Uso in pazienti sottoposti ad emodialisi

Nei pazienti con anuria sottoposti ad emodialisi che non sono mai stati trattati con gabapentin, si raccomanda una dose di carico da 300-400 mg, seguita da 200-300 mg di gabapentin dopo ogni seduta di emodialisi di 4 ore. Nei giorni in cui il paziente non viene sottoposto ad emodialisi, non deve essere effettuato il trattamento con gabapentin.

Nei pazienti con compromissione 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 ed opportune precauzioni di 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 crisi *rebound* con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere paragrafo 4.2).

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

Come con altri antiepilettici, i tentativi di sospendere gli antiepilettici somministrati contemporaneamente a gabapentin, in pazienti refrattari al trattamento con più 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.

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.

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 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 al più presto due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

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

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

4.6 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.

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

Infezioni e infestazioni:

Molto comuni: infezioni virali

Comuni: polmonite, infezioni respiratorie, infezioni delle vie urinarie, infezioni, otite media.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico:

Comuni: leucopenia

Rari: trombocitopenia

Alterazioni del sistema immunitario:

Rari: reazioni allergiche (p.es. orticaria)

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:

Comuni: anoressia, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

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

Rari: allucinazioni

Alterazioni del sistema nervoso

Molto comuni: sonnolenza, capogiri, atassia

Comuni: convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi,

Rari: disturbi del movimento (p.es. coreoatetosi, discinesia, distonia)

Disturbi oculari

Comuni: disturbi della vista come ambliopia, diplopia

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare:

Comuni: vertigini

Rari: tinnito

Alterazioni cardiache:

Rari: palpitazioni

Alterazioni del sistema vascolare:

Comuni: ipertensione, vasodilatazione

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Comuni: dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza

Rari: pancreatite

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: epatite, ittero

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne

Rari: sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia

Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Comuni: artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Comuni: incontinenza

Rari: insufficienza renale acuta

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni: impotenza

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: affaticamento, febbre

Comuni: edema periferico o generalizzato, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale

Rari: 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.

Indagini diagnostiche

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

Rari: variazioni dei livelli di glucosio ematico in pazienti diabetici, aumento degli indici di funzionalità epatica

Lesioni ed avvelenamento

Comuni: 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.)

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.

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.

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 α_2 -delta dei canali di calcio *voltage-gated*.

Gabapentin a concentrazioni clinicamente rilevanti non si lega ad altri farmaci comuni o recettori neurotrasmettitoriali cerebrali includenti recettori GABA_A, GABA_B 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 μ 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 la sintesi del GABA, e in 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 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) di gabapentin allo *steady-state* dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

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

C_{max} = Concentrazione plasmatica massima allo *steady-state*

t_{max} = Tempo alla C_{max}

T_{1/2} = Emivita di eliminazione

AUC(0-8) = Area sotto la curva 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.

Metabolismo

Non ci sono evidenze di una metabolizzazione di gabapentin nell'uomo. Gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti 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.

Linearità/Non linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) si riduce con l'aumentare della dose e ciò conferisce una non linearità ai parametri di farmacocinetica, incluso il parametro di biodisponibilità (F), p.es. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non includono parametri di biodisponibilità come CLr e $T_{1/2}$) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare.

Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo *steady-state* sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

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

Mutagenesi

Gabapentin non ha potenziale genotossico. Esso non è risultato mutageno nei test standard *in vitro* condotti con cellule batteriche o di mammifero. Gabapentin non ha indotto aberrazioni strutturali cromosomiche in cellule di mammifero *in vitro* o *in vivo* e non ha indotto formazione di micronuclei in cellule di midollo osseo di criceto.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione in ratti a dosi fino a 2000 mg/kg (circa cinque volte la dose massima giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m² 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/m²).

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/m².

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

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

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5.Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-Alu

100mg

Capsule: 50

300mg

Capsule: 50

400mg

Capsule: 30

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ACTAVIS Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gabapentina Actavis 100 mg capsule rigide, 50 capsule AIC n. 036180014

Gabapentina Actavis 300 mg capsule rigide, 50 capsule AIC n. 036180026

Gabapentina Actavis 400 mg capsule rigide, 30 capsule AIC n. 036180038

9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

07/02/2006

10. Data di revisione del testo

09/10/2012