RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GABAPENTIN PENSA 100 mg capsule rigide
GABAPENTIN PENSA 300 mg capsule rigide
GABAPENTIN PENSA 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene:
100 mg capsule rigide
Gabapentin 100 mg
Eccipienti: Lattosio monoidrato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

300 mg capsule rigide
Gabapentin 300 mg
Eccipienti: Lattosio monoidrato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

400 mg capsule rigide
Gabapentin 400 mg
Eccipienti: Lattosio monoidrato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

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.

Dolore neuropatico

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 che negli adolescenti di età uguale e superiore a 12 anni. Le istruzioni sulla posologia da impiegare nei bambini di età inferiore a 12 anni sono riportate in un sottocapitolo successivo di questa sezione.

Tabella 1		
Schema di dosaggio–Titolazione iniziale		
Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
300 mg una volta/die	300 mg 2 volte/die	300 mg tre volte/die

Agenzia Italiana del Farmaco
Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
Fatto salvo la competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali, 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).

Interruzione di gabapentin

In accordo all'attuale pratica clinica, se il trattamento con gabapentin deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana indipendentemente dall'indicazione trattata.

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede trattamenti a lungo termine. Il dosaggio viene stabilito dal medico curante in base alla tollerabilità e alla efficacia per il singolo paziente.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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).

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

Uso in pazienti sottoposti ad emodialisi

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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.

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 gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestare segni o sintomi di anafilassi.

Rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
In pazienti che assumono antiepilettici, incluso il gabapentin, sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità sistemica, anche pericolose per la vita, come rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

È importante osservare che si possono verificare manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, anche se il rash non è evidente. Se sono presenti tali segni o sintomi il paziente deve essere valutato immediatamente. Se non può essere stabilita un'eziologia alternativa per questi segni o sintomi il trattamento con gabapentin deve essere interrotto.

Casi di ideazione e comportamento suicida

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 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 noto. Casi di ideazione e comportamento suicida sono stati osservati in pazienti trattati con gabapentin nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare un medico qualora emergano i segni di ideazione o comportamento suicidari.

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. In caso di ideazione e comportamento suicidari deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con gabapentin.

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 convulsive

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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 stimolare lo 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 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.

Uso concomitante con oppioidi

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

Abuso e dipendenza

Casi di abuso e dipendenza sono stati riportati nei database post-marketing. I pazienti devono essere valutati attentamente al fine di individuare l'esistenza di una storia di abuso di droga e osservati per possibili segnali di abuso di gabapentin, come comportamento di ricerca di farmaco, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

Anziani (età superiore a 65 anni)

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.

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 basino su un principio analitico diverso, quale il metodo di Biuret, i metodi turbidimetrico o di legame colorimetrico, oppure di utilizzare questi metodi alternativi sin dall'inizio.

Capogiri, sonnolenza, perdita di coscienza, confusione e ritardo mentale

Il trattamento con gabapentin è stato associato con capogiri e sonnolenza che potrebbero aumentare, nella popolazione anziana, il rischio di lesioni accidentali (cadute). Sono state anche riportate segnalazioni post-marketing di perdita di coscienza, confusione e compromissione mentale. Pertanto, i pazienti devono essere

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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).
5

avvertiti di prestare cautela fino a quando non avranno acquisito familiarità con i potenziali effetti del medicinale.

Le capsule rigide di Gabapentin pensa contengono lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Il prodotto può essere assunto senza rischio dai soggetti affetti da celiachia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vi sono segnalazioni spontanee e in letteratura di casi di depressione respiratoria e/o sedazione associate a gabapentin e all'uso di oppioidi. Alcune di queste segnalazioni sono state considerate con particolare attenzione dagli autori per quanto riguarda l'associazione di gabapentin e oppioidi, specialmente nei pazienti anziani.

In uno studio condotto su volontari sani (N=12), quando una capsula a rilascio controllato di morfina da 60 mg è stata somministrata 2 ore prima di una capsula di gabapentin da 600 mg, l'AUC media di gabapentin è aumentata del 44% rispetto a quando gabapentin è stato somministrato senza morfina. Pertanto, i pazienti 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 ed allattamento

Gravidanza

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 cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia con diversi farmaci antiepilettici può essere associata ad un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto è importante avvalersi della monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che probabilmente possono avere una gravidanza o che sono in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica e la necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando una donna sta programmando una gravidanza. Non deve essere effettuata

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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

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.

Rischi correlati al gabapentin

Gabapentin attraversa la placenta umana.
I dati relativi all'uso di gabapentin in donne in gravidanza non esistono o sono in quantità limitata.

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

Allattamento

Gabapentin viene escreto nel latte materno. Poiché non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento. Gabapentin deve essere usato durante l'allattamento solo se i benefici superano chiaramente i rischi.

Fertilità

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gabapentin può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Gabapentin agisce sul sistema nervoso centrale e può causare sonnolenza, capogiri 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 in una lista unica sottostante suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza molto comune (> 1/10), comune (> 1/100 a < 1/10), non comune (> 1/1.000 a < 1/100), raro (> 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (<1/10.000). Quando un effetto indesiderato è stato osservato con frequenze diverse negli studi clinici, è stato assegnato alla frequenza più alta segnalata.

Altre reazioni segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse con una frequenza Non Nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante.

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

Classificazione organica Reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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

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: sindrome da ipersensibilità, una reazione sistemica con una manifestazione variabile che può comprendere febbre, rash, epatite, linfoadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi, anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, aumento dell'appetito

Non comune: iperglicemia (osservata con maggiore frequenza in pazienti diabetici)

Raro: ipoglicemia (osservata con maggiore frequenza in pazienti diabetici)

Non nota: iponatriemia

Disturbi psichiatrici

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

Non comune: agitazione

Non Nota: allucinazioni, ideazione suicida

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, capogiri, atassia

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

Non comune: ipocinesia, compromissione mentale

Raro: perdita di coscienza

Non Nota: altri disturbi del movimento (p.es. coreoatetosi, discinesia, distonia)

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi della vista come ambliopia, diplopia

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini

Non Nota: tinnito

Patologie cardiache

Non comune: palpitazioni

Patologie vascolari

Comune: ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite

Rara: depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comune: vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, bocca secca o gola secca, flatulenza

Non comune: disfagia

Non Nota: pancreatite

Patologie epatobiliari

Non Nota: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Non Nota: sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non Nota: mioclono, rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Non Nota: insufficienza renale acuta, incontinenza

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: impotenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
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).

9

Non Nota: ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'eiaculazione ed anorgasmia)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento, febbre

Comune. edema periferico, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale

Non comune: edema generalizzato

Non Nota: reazioni da sospensione (per la maggior parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace. Sono stati segnalati casi di morte improvvisa inspiegati per i quali non è stata stabilita una relazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.

Esami diagnostici

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

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

Non Nota: aumento della creatinfosfochinasi ematica,

Traumatismo ed avvelenamento

Comune: ferite accidentali, fratture, abrasioni

Non comune: cadute

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

In pazienti sottoposti ad emodialisi, sono stati segnalati miopatia e livelli elevati di creatin chinasi dovuti al danno renale in fase terminale.

Infezioni delle vie respiratorie, otite media, convulsioni e bronchite sono stati segnalati solo nel corso degli studi clinici condotti nei bambini. Inoltre, negli studi clinici condotti nei bambini sono stati comunemente segnalati comportamento aggressivo ed ipercinesia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Con sovradosaggi di gabapentin fino a dosi di 49 g non sono stati osservati episodi di tossicità acuta che hanno comportato pericolo di vita per il paziente. I sintomi del sovradosaggio hanno incluso: capogiri, visione doppia, disturbi dell'eloquio, sonnolenza, perdita di conoscenza, letargia e diarrea lieve. Tutti i pazienti si sono ripresi completamente con un'assistenza di supporto. L'assorbimento ridotto di gabapentin con dosaggi più elevati può limitare l'assorbimento del farmaco nel momento del sovradosaggio e pertanto può ridurre al minimo la tossicità derivante dai sovradosaggi.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

10
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Sebbene gabapentin possa essere eliminato mediante emodialisi, sulla base di precedenti esperienze 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

Meccanismo d'azione

Gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi epilettiche in diversi modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede un'affinità per il ricettore GABAA o GABAB né altera il metabolismo di GABA. Non si lega ad altri recettori di neurotrasmettitori cerebrali e non interagisce con i canali del sodio. Gabantin si lega con alta affinità alla subunità α2δ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio dipendenti ed è stato proposto che il legame alla subunità α2δ possa essere coinvolto negli effetti anticonvulsivanti di gabapentin sugli animali. Lo screening su un gruppo ampio di molecole non suggerisce alcun altro bersaglio del farmaco a parte α2δ.

L'evidenza di diversi modelli preclinici indica che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata tramite un legame ad α2δ attraverso una riduzione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori in alcune regioni del sistema nervoso centrale. Tale attività potrebbe 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 del dolore preclinici negli animali. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità α2δ conduca a molteplici diverse azioni che potrebbero essere responsabili dell'attività analgesica nei modelli animali. Le attività analgesiche di gabapentin possono verificarsi nel midollo spinale nonché nei centri cerebrali superiori tramite interazioni con le vie discententi inibitorie del dolore. La rilevanza di queste proprietà precliniche sull'effetto clinico nell'uomo non è nota.

Efficacia clinica e sicurezza

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

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

Risposta (miglioramento ≥ 50%) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*			
Categoria d'età	Placebo	Gabapentin	Valore-P
Età < 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023
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).
11

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 mg/ml e 20 mg/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)	
C_{max} (mg/ml)	Media 4,02	%CV (24)	Media 5,74	%CV (38)	Media 8,71	%CV (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) (mg·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} T1/2 = 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 a funzione mista responsabili del metabolismo della sostanza.

Eliminazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

12
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Linearità/Non linearità

La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) si riduce con l'aumentare della dose e ciò conferisce una non linearità ai parametri di farmacocinetica, incluso il parametro di biodisponibilità (F), p.es. Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinetica di eliminazione (parametri di farmacocinetica che non includono parametri di biodisponibilità come CLr e $T_{1/2}$) è meglio descritta dalla farmacocinetica lineare. Le concentrazioni plasmatiche di gabapentin allo *steady-state* sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

Gabapentin è stato somministrato mediante dieta 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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Gabapentin 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 in conigli in stato di gravidanza ai quali sono stati somministrati 60, 300 e 1500 mg/kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 0,3-8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m². I margini di sicurezza sono insufficienti per escludere il rischio di questi effetti negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

100 mg capsule rigide:
amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina e titanio diossido (E171)

300 mg capsule rigide:
amido di mais, lattosio monoidrato, talco, gelatina, titanio diossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172)
400 mg capsule rigide:
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

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

GABAPENTIN PENSA 100 mg capsule rigide: scatola da 50 capsule rigide da 100 mg in blister
GABAPENTIN PENSA 300 mg capsule rigide: scatola da 50 capsule rigide da 300 mg in blister
GABAPENTIN PENSA 400 mg capsule rigide: scatola da 30 capsule rigide da 400 mg in blister

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

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

GABAPENTIN PENSA 100 mg capsule rigide - 50 capsule: A.I.C. n. 036190015
GABAPENTIN PENSA 300 mg capsule rigide - 50 capsule: A.I.C. n. 036190027
GABAPENTIN PENSA 400 mg capsule rigide - 30 capsule: A.I.C. n. 036190039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 12 gennaio 2006 – Rinnovo: 23 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2023

15
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).