

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Aurobindo 100 mg capsule rigide
Gabapentin Aurobindo 300 mg capsule rigide
Gabapentin Aurobindo 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Gabapentin Aurobindo 100 mg capsule rigide con impresso 'D' sul cappuccio bianco e '02' sul corpo bianco, contenenti polvere cristallina da bianca a bianca sporca.

Gabapentin Aurobindo 300 mg capsule rigide con impresso 'D' sul cappuccio giallo e '03' sul corpo giallo, contenenti polvere cristallina da bianca a bianca sporca.

Gabapentin Aurobindo 400 mg capsule rigide con impresso 'D' sul cappuccio arancio e '04' sul corpo arancio, contenenti polvere cristallina da bianca a bianca sporca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o meno 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

Posologia

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.

Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
300 mg una volta al giorno	300 mg due volte al giorno	300 mg tre volte al giorno

Interruzione di gabapentin

In conformità 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.

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 ed adolescenti

In studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato di 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. 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.

Anziani (età superiore a 65 anni)

Nei pazienti anziani può essere necessario un adeguamento 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.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzione renale e/o in quelli sottoposti ad emodialisi, si raccomanda un adeguamento 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 funzione 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 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 è sottoposto a dialisi, 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.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Gabapentin può essere assunto con o senza cibo e deve essere deglutito intero con una quantità sufficiente di liquidi (p.es. un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

In pazienti che assumono antiepilettici, incluso il gabapentin, sono state segnalate 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'etiologia alternativa per questi segni o sintomi il trattamento con gabapentin deve essere interrotto.

Anafilassi

Gabapentin può causare anafilassi. I segni e i sintomi nei casi segnalati includono difficoltà respiratoria, gonfiore di labbra, gola e lingua e ipotensione che necessitano di un trattamento di emergenza. I pazienti devono essere istruiti ad interrompere il gabapentin e a cercare immediatamente assistenza medica se manifestano segni o sintomi di anafilassi (vedere paragrafo 4.8)

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati di farmaci anti-epilettici rispetto al placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di ideazione e comportamento suicidari.

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

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi si occupa di loro) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano i segni di ideazione o comportamento suicidari.

Pancreatite acuta

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

Crisi epilettiche

Sebbene non siano state evidenziate recidive di crisi epilettiche con l'uso di gabapentin, l'interruzione improvvisa degli agenti anticonvulsivanti in pazienti epilettici può aggravare lo 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'inizio di nuovi tipi di attacchi.

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.

Anziani (al di sopra dei 65 anni di età)

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

Popolazione pediatrica

Gli effetti della terapia 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.

Abuso e dipendenza

Casi di abuso e dipendenza sono stati segnalati nel database della fase post-marketing. Valutare attentamente i pazienti per l'anamnesi di abuso di farmaci e tenerli sotto osservazione per possibili segni di abuso di gabapentin ad es. ricerca della sostanza, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

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

Uso concomitante di oppioidi

I pazienti che necessitano un trattamento concomitante con oppioidi devono essere tenuti sotto attenta osservazione per eventuali segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC), quali sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria. I pazienti che usano gabapentin e morfina in concomitanza possono manifestare aumenti delle concentrazioni di gabapentin. La dose di gabapentin o degli oppioidi deve essere adeguatamente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

Gabapentin è stato associato a una depressione respiratoria severa. Pazienti con funzione respiratoria compromessa, malattie respiratorie o neurologiche, compromissione renale e uso concomitante di inibitori del SNC, nonché in soggetti anziani, possono avere un rischio più alto di manifestare questa reazione avversa severa. Per questi pazienti può essere necessario un aggiustamento della dose.

Esami di laboratorio

Nella determinazione semi-quantitativa della proteinuria totale con il dipstick test si possono ottenere falsi 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.

Avviso: Il flacone in HDPE contiene essiccanti. Non ingerire.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tra le segnalazioni spontanee e in letteratura ci sono casi di depressione respiratoria e/o sedazione associati all'uso di gabapentin e oppioidi. In alcuni di questi casi, gli autori hanno ritenuto questo effetto particolarmente preoccupante per 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, è necessario tenere in osservazione i pazienti che necessitano di un trattamento concomitante con oppioidi per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria, e la dose di gabapentin o dell'oppioide 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi generalmente correlati all'epilessia ed ai medicinali antiepilettici

Il rischio di difetti alla 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 medicinali 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 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

Non vi sono dati adeguati sull'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.

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

Negli studi animali non ci sono stati effetti 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 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ 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.

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, linfadenopatia, 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 più spesso nei pazienti

diabetici)
Raro: Ipoglicemia (osservata più spesso nei pazienti
diabetici)
Non Nota: Iponatremia

Disturbi psichiatrici:

Comune: Ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione,
ansia, nervosismo, anomalie del pensiero.
Non comune: agitazione
Non Nota: Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Sonnolenza, capogiri, atassia.
Comune: Convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori,
insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia,
ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento,
riduzione o assenza di riflessi.
Non comune: Ipocinesia, disturbi mentali.
Rara: Perdita di coscienza.
Non nota: Altri disturbi del movimento (p.es. coreoatetosi, discinesia,
distonia).

Patologie dell'occhio

Comune: Disturbi della vista come ambliopia, diplopia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: Vertigini.
Non Nota: Tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni.

Patologie vascolari

Comune: Ipertensione, vasodilatazione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite.
Rara: Depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comune: Vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea,
dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza della
bocca o della gola, flatulenza.
Non Nota: Pancreatite.

Patologie epatobiliari

Non Nota: Epatite, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, rash, prurito, acne.
Non Nota: Sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari.
Non Nota: Rabbdomiolisi, mioclono.

Patologie renali e urinarie

Non Nota: Insufficienza renale acuta, incontinenza.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: Impotenza.
Non Nota: Ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzione sessuale (incluse alterazioni della libido, disturbi dell'eiaculazione e 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 maggiore parte ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione), dolore al torace. Sono stati segnalati casi di morte improvvisa inspiegati per i quali non è stabilita una relazione di causalità con il trattamento a base di gabapentin.

Esami diagnostici

Comune: Riduzione della conta dei globuli bianchi, aumento di peso.
Non comune: Aumento degli indici di funzionalità epatica SGOT (AST), SGPT (ALT) e bilirubina.
Non Nota: creatinfosfochinasi ematica aumentata.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: Ferite accidentali, fratture, abrasioni.
Non comune: Cadute

Nel 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 state segnalate solo nel corso degli studi clinici condotti nei bambini.

Inoltre, negli studi clinici condotti nei bambini sono stati comunemente segnalati comportamento aggressivo ed ipercinesia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

.

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 coscienza, 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.

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiepilettici

Codice ATC: N03AX12

Meccanismo d'azione:

Gabapentin penetra rapidamente nel cervello e previene le crisi epilettiche in un certo numero di modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede affinità né per il recettore GABA_A né per il recettore GABA_B, né altera il

metabolismo di GABA. Non si lega ad altri recettori neurotrasmettitori del cervello e non interagisce con i canali del sodio. Gabapentin si lega con elevata affinità alla sub-unità $\alpha 2\delta$ (alpha₂-delta) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti ed è stato proposto che la sub-unità $\alpha 2\delta$ possa essere coinvolta nell'effetto anti-epilettico negli animali. Screening ad ampio raggio non suggeriscono altri target del farmaco diversi da $\alpha 2\delta$.

Le evidenze provenienti da numerosi modelli preclinici suggeriscono che l'attività farmacologica di gabapentin possa essere mediata tramite il legame a $\alpha 2\delta$ tramite riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori nelle regioni del sistema nervoso centrale. Tale attività può essere alla base dell'attività anti-epilettica di gabapentin. La rilevanza di queste azioni di gabapentin sugli effetti anticonvulsivanti nell'uomo resta da stabilire.

Gabapentin si dimostra inoltre efficace in numerosi modelli preclinici di dolore negli animali. È stato proposto che il legame specifico di gabapentin alla sub-unità $\alpha 2\delta$ dia luogo a numerose azioni diverse che possono essere responsabili dell'attività analgesica nei modelli animali. Queste attività analgesiche di gabapentin possono verificarsi nella spina dorsale così come nei centri cerebrali superiori attraverso interazioni con vie inibitorie discendenti del dolore. La rilevanza di queste proprietà pre-cliniche per l'azione nell'uomo non è nota.

Sicurezza ed efficacia clinica:

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 $\geq 50\%$) 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 entro 2 o 3 ore.

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-t} (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 stato stazionario da 0 a 8 ore dopo somministrazione

Ae% = Percentuale della dose di farmaco escreta immodificata 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 fluido cerebrospinale (CSF) sono circa il 20% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche allo steady state. Gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

In uno studio di farmacocinetica in 24 soggetti pediatrici sani di età compresa tra 1 e 48 mesi, sono state osservate un'esposizione inferiore di circa il 30% (AUC), una C_{max} inferiore e una clearance maggiore per peso corporeo rispetto ai dati disponibili riportati in bambini di età superiore 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 F come CL_r 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

Carcinogenesi

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 1.000 o 3.000 mg/Kg/die durante l'organogenesi e nei ratti trattati con dosi da 2.000 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 3.600 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 2.000 mg/Kg/die in uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, con 1.500 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 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 1.500 mg/Kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa ¼ - 8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3600 mg su base mg/m².

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsula

Amido di mais,
Talco.

Involucro della capsula

100 mg:

Titanio diossido (E171),
Sodio lauril solfato,
gelatina.

300 mg:

Ossido di ferro giallo (E172),
Titanio diossido(E171),
Sodio lauril solfato,
gelatina.

400 mg:

Ossido di ferro rosso (E172),
Ossido di ferro giallo (E172),
Titanio diossido di (E171),
Sodio lauril solfato,
gelatina.

Inchiostro da stampa

Shellac
Glicole propilenico
Ossido di ferro nero
Idrossido di potassio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità per flacone in HDPE dopo l'apertura: 12 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Blister: conservare nella confezione originale.

Flacone in HDPE: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-alluminio

100 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 e 200 capsule rigide.

300 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 e 200 capsule rigide.

400 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 e 300 capsule rigide.

Flacone in HDPE con tappo in polipropilene contenente gel di silice essiccante:

100 mg: 100, 200 e 1000 capsule rigide.

300 mg: 100, 200 e 1000 capsule rigide.

400 mg: 100, 200, 300 e 500 capsule rigide.

E' 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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

" 100 mg capsule rigide " 10 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566010	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 20 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566022	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 30 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566034	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 50 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566046	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 60 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566059	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 90 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566061	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 100 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566073	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 200 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566085	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 10 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566097	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 20 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566109	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 30 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566111	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 50 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566123	AIC n.

" 300 mg capsule rigide " 60 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566135	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 90 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566147	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 100 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566150	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 200 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566162	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 10 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566174	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 20 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566186	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 30 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566198	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 50 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566200	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 60 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566212	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 90 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566224	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 100 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566236	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 200 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566248	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 300 capsule in blister PVC/PVDC-AL 040566251	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 100 capsule in flacone HDPE 040566263	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 200 capsule in flacone HDPE 040566275	AIC n.
" 100 mg capsule rigide " 1000 capsule in flacone HDPE 040566287	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 100 capsule in flacone HDPE 040566299	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 200 capsule in flacone HDPE 040566301	AIC n.
" 300 mg capsule rigide " 1000 capsule in flacone HDPE 040566313	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 100 capsule in flacone HDPE 040566325	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 200 capsule in flacone HDPE 040566337	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 300 capsule in flacone HDPE 040566349	AIC n.
" 400 mg capsule rigide " 500 capsule in flacone HDPE 040566352	AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

06/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco