

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Hexal A/S 100 mg capsule rigide

Gabapentin Hexal A/S 300 mg capsule rigide

Gabapentin Hexal A/S 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gabapentin Hexal A/S 100 mg capsule rigide:
ogni capsula rigida contiene 100 mg di gabapentin.

Gabapentin Hexal A/S 300 mg capsule rigide:
ogni capsula rigida contiene 300 mg di gabapentin.

Gabapentin Hexal A/S 400 mg capsule rigide:
ogni capsula rigida contiene 400 mg di gabapentin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Gabapentin Hexal A/S 100 mg capsule rigide:
capsula di gelatina dura (misura 3), con corpo e testa bianco opaco.

Gabapentin Hexal A/S 300 mg capsule rigide:
capsula di gelatina dura (misura 1), con corpo e testa giallo opaco.

Gabapentin Hexal A/S 400 mg capsule rigide:
capsula di gelatina dura (misura 0), con corpo e testa marrone opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Gabapentin Hexal A/S 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 il paragrafo 5.1).

Gabapentin Hexal A/S 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 Hexal A/S 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 o 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 questo paragrafo.

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

Sospensione del gabapentin

In accordo all'attuale pratica clinica, se gabapentin deve essere sospeso, si raccomanda che questo avvenga in modo graduale nell'arco di almeno 1 settimana indipendente dell'indicazione.

Epilessia

Generalmente l'epilessia richiede trattamenti a lungo termine. La dose viene stabilita dal medico in base alla tollerabilità e all'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 della dose, 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 della dose 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 essere compresa tra 10 e 15 mg/kg/die e la dose efficace viene raggiunta con una titolazione crescente 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 ed il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche del gabapentin per ottimizzare la terapia con il gabapentin. Inoltre, il gabapentin può essere utilizzato in associazione ad altre sostanze antiepilettiche senza il rischio di alterare le concentrazioni plasmatiche del 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 della dose 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 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 dosi più basse o intervalli di tempo più lunghi tra gli incrementi di dose.

Anziani (età superiore a 65 anni)

Nei pazienti anziani può essere necessario un aggiustamento della dose 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 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	
DOSE DI GABAPENTIN NEGLI ADULTI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE	
Clearance della creatinina (ml/min)	Dose totale giornaliera ^a (mg/die)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

- ^a La dose totale giornaliera deve essere somministrata suddivisa in tre dosi. Dosaggi ridotti sono indicati per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 79 ml/min).
- ^b Dose giornaliera di 150 mg da somministrare alla dose 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 il 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 il 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 Hexal A/S 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).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

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

È importante osservare che manifestazioni precoci di ipersensibilità, quali febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se tali segni o sintomi sono presenti, il paziente deve essere valutato immediatamente. Gabapentin deve essere interrotto se non può essere stabilita una eziologia alternativa per i segni o sintomi.

Anafilassi

Gabapentin può provocare anafilassi. Segni e sintomi nei casi riportati hanno incluso difficoltà di respirazione, tumefazione di labbra, gola e lingua e ipotensione, con conseguente necessità di trattamento di emergenza. Ai pazienti deve essere indicato di interrompere l'assunzione di gabapentin e rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui dovessero manifestare segni o sintomi di anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

Casi di pensiero e comportamento suicidari

Ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con agenti antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici con farmaci antiepilettici controllati con placebo ha mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di questo rischio non è noto ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per gabapentin. Pertanto i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve considerare un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvisati di contattare il medico nel caso in cui si verificano segni di comportamento e ideazione suicidari.

Pancreatite acuta

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

Crisi epilettiche

Sebbene non vi siano evidenze di crisi epilettiche di rimbalzo con il gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può precipitare uno stato di male epilettico (vedere il paragrafo 4.2).

Con il gabapentin, come con altri medicinali antiepilettici, si può verificare in alcuni pazienti 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 al gabapentin, in pazienti refrattari al trattamento con più farmaci antiepilettici, al fine di raggiungere la monoterapia con il gabapentin, hanno una bassa percentuale di successo.

Il gabapentin non è considerato efficace nel trattamento degli attacchi epilettici in presenza di generalizzazione primaria, come ad esempio le assenze, e può aggravare queste crisi in alcuni pazienti. Pertanto, il gabapentin deve essere impiegato con cautela in pazienti con attacchi epilettici misti che includono le assenze.

Il trattamento con Gabapentin è stato associato a capogiro, sonnolenze che possono aumentare i casi di traumi accidentali (cadute). Ci sono state anche segnalazioni post-marketing di perdita di coscienza, confusione e alterazione mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non hanno familiarità con i potenziali effetti del medicinale.

Uso concomitante con oppioidi

I pazienti che necessitano di un trattamento concomitante con oppioidi devono essere attentamente monitorati per la comparsa di segni di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) come sonnolenza,

sedazione e depressione respiratoria. I pazienti che assumono contemporaneamente gabapentin e morfina possono presentare un aumento delle concentrazioni di gabapentin. La dose di gabapentin o degli oppioidi deve essere ridotta in modo appropriato (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

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

Anziani (di età superiore ai 65 anni)

Non sono stati condotti studi sistematici con il gabapentin in pazienti di età uguale o superiore 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 di pazienti con età uguale o superiore 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) con gabapentin 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

Sulla base di dati post marketing sono stati riportati casi di abuso e di dipendenza. Devono essere attentamente monitorati pazienti con una storia di abuso farmacologico e con possibili segni di abuso di gabapentin, come per esempio comportamento di richiesta di farmaci, aumento della dose, sviluppo di tolleranza.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ci sono segnalazioni spontanee e casi di letteratura di depressione respiratoria e/o sedazione associata con il consumo di gabapentin e di oppioidi. In alcune di queste segnalazioni, gli autori hanno evidenziato come particolarmente rilevante che tale segnalazione è specifica della combinazione di gabapentin e oppioidi, specialmente in 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 del gabapentin è aumentata del 44% rispetto a quando il gabapentin è stato somministrato senza morfina.

Pertanto, i pazienti che richiedono un trattamento concomitante con oppioidi devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, sedazione e depressione respiratoria e la dose di gabapentin o degli oppioidi deve essere ridotta in modo adeguato.

Non sono state osservate interazioni tra il gabapentin e il fenobarbital, la fenitoina, l'acido valproico o la carbamazepina.

La farmacocinetica del gabapentin allo stato stazionario è simile in soggetti sani ed in pazienti con epilessia in trattamento con questi agenti antiepilettici.

La somministrazione concomitante di gabapentin e contraccettivi orali contenenti noretindrone e/o etinilestradiolo non modifica la farmacocinetica allo stato stazionario dei due componenti.

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

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

La lieve riduzione nell'escrezione renale del 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 della nascita aumenta di 2-3 volte nella prole delle 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 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

Gabapentin attraversa la placenta umana.

Non vi sono dati o ci sono dati limitati provenienti dall'uso di gabapentin in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il gabapentin non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

Non è possibile trarre conclusioni definitive in merito alla possibile associazione causale tra il 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

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

Fertilità

Studi su animali non hanno dimostrato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3.)

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

Il gabapentin può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il gabapentin agisce sul sistema nervoso centrale e può causare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Anche se sono di gravità lieve o moderata, questi effetti indesiderati possono essere potenzialmente pericolosi in pazienti che guidano veicoli o usano macchinari. Ciò è vero soprattutto all'inizio del trattamento e dopo un aumento della dose.

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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), 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.

Ulteriori reazioni segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse con una frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) in corsivo nell'elenco sottostante.

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

Classificazione organo sistemica	Reazioni avverse al farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione virale
Comune	polmonite, infezione respiratoria, infezione delle vie urinarie, infezione, otite media.
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	leucopenia
Non comune	<i>trombocitopenia</i>
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	reazioni allergiche (p. es. orticaria)
Non nota	<i>sindrome da ipersensibilità, una reazione sistemica con una manifestazione variabile che può comprendere febbre, eruzione cutanea, epatite, linfadenopatia, eosinofilia, e talvolta altri segni e sintomi</i> <i>anafilassi (vedere paragrafo 4.4.)</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	anoressia, aumento dell'appetito
Non comune	Iperglicemia (molto spesso osservata in pazienti con diabete)
Rara	Ipoglicemia (molto spesso osservata in pazienti con diabete)
Non nota	<i>iponatriemia</i>
Disturbi psichiatrici	
Comune	ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, pensiero anormale
Non comune	agitazione
Non noto	<i>allucinazioni</i>
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	sonnolenza, capogiro, atassia
Comune	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anormale, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi
Non comune	Ipcinesia, alterazione mentale
Rara	perdita di coscienza
Non nota	<i>altri disturbi del movimento (p.es. coreoatetosi, discinesia, distonia)</i>

Patologie dell'occhio	
Comune	disturbi della vista come ambliopia, diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	vertigini
Non nota	<i>tinnito</i>
Patologie cardiache	
Non comune	palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite
Raro	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	
Comune	vomito, nausea, disordini dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, bocca secca o gola secca, flatulenza
Non comune	disfagia
Non nota	<i>pancreatite</i>
Patologie epatobiliari	
Non nota	<i>epatite, ittero</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	edema facciale, porpora più spesso descritta come lividi a seguito di traumi fisici, eruzione cutanea, prurito, acne
Non nota	<i>sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4)</i>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari
Non nota	<i>rabdomiolisi, mioclono</i>
Patologie renali e urinarie	
Non nota	<i>insufficienza renale acuta, incontinenza</i>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	impotenza
Non nota	<i>ipertrofia mammaria, ginecomastia, disfunzioni sessuale (inclusi alterazioni della libido, disturbi nella eiaculazione e anorgasmia)</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	affaticamento, febbre
Comune	edema periferico, alterazione dell'andatura, astenia, dolore, malessere, sindrome influenzale
Non comune	edema generalizzato
Non nota	<i>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</i>
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	<i>aumento della creatinfosfochinasi ematica</i>
Traumatismo ed avvelenamento e complicazioni chirurgiche	
Comune	ferite accidentali, fratture, abrasioni
Non comune	caduta

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

In pazienti sottoposti ad emodialisi, sono stati segnalati miopia e livelli elevati di creatinina 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 e 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 coscienza, letargia e diarrea lieve. Tutti i pazienti si sono ripresi completamente con un'assistenza di supporto. L'assorbimento ridotto del gabapentin a dosi più elevate può limitare l'assorbimento del principio attivo nel momento del sovradosaggio e pertanto può ridurre al minimo la tossicità derivante dai sovradosaggi.

Un sovradosaggio di gabapentin, in particolare se associato all'utilizzo di altri medicinali che deprimono il SNC, può portare al coma.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici. Codice ATC: N03AX12

Meccanismo di azione

Gabapentin entra prontamente nel cervello e impedisce convulsioni in un certo numero di modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede affinità sia per il recettore GABAA che per quello GABAB né altera il metabolismo del GABA. Essa non si lega ad altri recettori del neurotrasmettitore del cervello e non interagisce con i canali del sodio. Gabapentin si lega con affinità alta alla subunità $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti e si suppone che il legame alla subunità $\alpha 2\delta$ possa essere coinvolto negli effetti anti-convulsivi di gabapentin negli animali.

Lo screening ad ampio spettro non suggerisce alcun altro obiettivo diverso dal $\alpha 2\delta$.

L'evidenza derivante da diversi modelli pre-clinici suggerisce che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata tramite legame $\alpha 2\delta$ attraverso una riduzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori nelle regioni del sistema nervoso centrale. Tale attività può essere alla base dell'azione anticonvulsiva del gabapentin. La rilevanza di queste azioni di gabapentin con effetti anticonvulsivi negli esseri umani rimane da stabilire.

Gabapentin ha mostrato efficacia in diversi modelli pre-clinici di dolore negli animali. Il legame specifico del gabapentin alla subunità $\alpha 2\delta$ comporta varie azioni differenti che possono essere responsabili dell'attività analgesica in modelli animali. Le attività analgesiche del gabapentin possono attuarsi nel midollo spinale, così come presso i centri cerebrali superiori attraverso le interazioni con le vie discendenti inibitorie del dolore. La rilevanza di queste proprietà pre-cliniche nell'attività clinica 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 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 del 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 $\mu\text{g/ml}$ e 20 $\mu\text{g/ml}$, tali concentrazioni non sono state indicative di sicurezza o di efficacia. I parametri di farmacocinetica sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3

Riassunto dei parametri di farmacocinetica delle concentrazioni medie (%CV) di gabapentin allo stato stazionario dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore

Parametro farmacocinetico	di 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% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = Concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario

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 escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo somministrazione

NA = Non disponibile

Distribuzione

Il gabapentin non si lega alle proteine plasmatiche ed ha un volume di distribuzione di 57,7 litri. In pazienti epilettici le concentrazioni di gabapentin nel liquido cerebrospinale (CSF) sono circa il 20% delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Il gabapentin è presente nel latte materno delle donne che allattano.

Biotrasformazione

Non ci sono evidenze di una metabolizzazione del gabapentin nell'uomo. Il gabapentin non induce enzimi epatici ossidanti responsabili del metabolismo dei farmaci.

Eliminazione

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

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

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

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

In uno studio di farmacocinetica su 24 soggetti pediatrici sani di età compresa tra 1 e 48 mesi d'età, sono state osservate un'esposizione AUC inferiore di circa il 30%, una C_{max} inferiore e una maggiore clearance per peso corporeo rispetto ai dati riportati in bambini di età maggiore a 5 anni.

Linearità/Non linearità

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

Le concentrazioni plasmatiche del gabapentin allo stato stazionario sono prevedibili dai dati relativi a somministrazioni singole.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

Il gabapentin è stato somministrato nella 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 principio attivo nei ratti con 2000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo con 3600 mg/die. I tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio hanno un basso grado di malignità, non hanno influenzato la sopravvivenza, non hanno dato luogo a metastasi o a invasione dei tessuti circostanti e risultavano simili a quelli osservati negli animali di controllo. Non è chiara la relazione esistente tra questi tumori pancreatici a cellule acinose nel ratto maschio e il rischio cancerogeno nell'uomo.

Mutagenesi

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

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione 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

Il gabapentin non ha aumentato l'incidenza di malformazioni rispetto ai controlli, nella prole di topi, ratti o conigli con dosi rispettivamente fino a 50, 30 e 25 volte la dose giornaliera utilizzata nell'uomo pari a 3600 mg (rispettivamente quattro, cinque o otto volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo su base mg/m²).

Il gabapentin ha determinato un ritardo nel processo di ossificazione di cranio, vertebre, arti anteriori ed inferiori nei roditori e ciò è indicativo di un ritardo nella crescita fetale. Questi effetti si sono verificati nelle femmine di topo gravide trattate con dosi orali da 1000 o 3000 mg/kg/die durante l'organogenesi e nei ratti trattati con dosi da 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 1/2 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 nelle femmine di coniglio gravide con dosi di 60, 300 e 1500 mg/kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 0.3 a 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 nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

amido di mais pregelatinizzato, amido di mais, talco, silice colloidale anidra.

Rivestimento della capsula:
gelatina, sodio lauril solfato.

Gabapentin Hexal A/S 100 mg capsule rigide: Titanio diossido (E171);

Gabapentin Hexal A/S 300 mg capsule rigide: Titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

Gabapentin Hexal A/S 400 mg capsule rigide : Titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

Blisters: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

Contenitore per compresse: Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC/Alu.

Contenitore HDPE con chiusura in PP (polipropilene) a prova di bambino.

Confezioni:

Gabapentin Hexal A/S 100 mg capsule rigide:

blister: 20, 30, 50, 90, 100, 200 e 500 capsule rigide

Gabapentin Hexal A/S 300 mg capsule rigide:

blister: 20, 30, 50, 90, 100, 200 e 500 capsule rigide

contenitore: 50 e 100 capsule rigide.

Gabapentin Hexal A/S 400 mg capsule rigide:

blister: 20, 30, 50, 90, 100, 200 e 500 capsule rigide

contenitore: 100 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal A/S - Edvard Thomsens Vej 14 - 2300 Copenhagen - Danimarca

Rappresentante per l'Italia: Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni, 1 – 21040 origgio (VA)

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

100 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242018

100 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242020
100 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242032
100 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242044
100 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242057
100 mg capsule rigide 200 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242069
100 mg capsule rigide 500 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242071
300 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242083
300 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242095
300 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242107
300 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242119
300 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242121
300 mg capsule rigide 200 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242133
300 mg capsule rigide 500 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242145
300 mg capsule rigide 50 capsule in contenitore HDPE - AIC n. 038242158
300 mg capsule rigide 100 capsule in contenitore HDPE - AIC n. 038242160
400 mg capsule rigide 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242172
400 mg capsule rigide 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242184
400 mg capsule rigide 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242196
400 mg capsule rigide 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242208
400 mg capsule rigide 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242210
400 mg capsule rigide 200 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242222
400 mg capsule rigide 500 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 038242234
400 mg capsule rigide 100 capsule in contenitore HDPE - AIC n. 038242246

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 Febbraio 2010 / 10 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO