

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabapentin Zentiva 100 mg capsule rigide

Gabapentin Zentiva 300 mg capsule rigide

Gabapentin Zentiva 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.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 22,50 mg di lattosio (come anidro).

Ogni capsula rigida da 300 mg contiene 67,50 mg di lattosio (come anidro).

Ogni capsula rigida da 400 mg contiene 90,00 mg di lattosio (come anidro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Gabapentin Zentiva 100 mg capsule, rigide:
capsula di gelatina rigida (misura 3), con corpo e testa di colore bianco opaco.

Gabapentin Zentiva 300 mg capsule rigide:
capsula di gelatina rigida (misura 1), con corpo e testa di colore giallo opaco.

Gabapentin Zentiva 400 mg capsule rigide:
capsula di gelatina rigida (misura 0), con corpo e testa di colore arancione opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia

Gabapentin è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Gabapentin è indicato in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età in poi.

Trattamento del dolore neuropatico periferico

Gabapentin è indicato negli adulti nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nella Tabella 1 viene descritto lo schema di titolazione per avviare il trattamento per tutte le indicazioni; si raccomanda tale schema posologico sia negli adulti sia 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 sotto capitolo 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

Interruzione del trattamento con 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 all'efficacia per il singolo paziente.

Adulti e adolescenti:

Negli studi clinici, l'intervallo posologico efficace è stato 900-3.600 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 3.600 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 1.800 mg/die è una settimana, per la dose da 2.400 mg/die è un totale di 2 settimane e per 3.600 mg/die è un totale di 3 settimane. Dosi fino a 4.800 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.

Popolazione pediatrica

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 3.600 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 1.800 mg/die è una settimana, per la dose da 2.400 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 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.

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.

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) La dose giornaliera di 150 mg da somministrare come 300 mg a giorni alterni.
- c) Per i pazienti con clearance della creatinina <15 mL/min, la dose totale giornaliera deve essere ridotta in proporzione alla clearance della creatinina (p.es., i pazienti con clearance della creatinina pari a 7,5 mL/min devono essere trattati con una dose giornaliera pari alla metà di quella impiegata in pazienti con clearance della creatinina di 15 mL/min).

Uso in pazienti sottoposti ad emodialisi

Nei pazienti con anuria sottoposti ad emodialisi che non sono mai stati trattati con gabapentin, si raccomanda una dose di carico da 300-400 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.

Modo di somministrazione

Per 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).

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

Casi di pensiero e comportamento suicida

Casi di pensiero e comportamento suicida sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato un piccolo incremento di rischio di pensiero e comportamento suicida.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito. Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati casi di pensiero e comportamento suicida in pazienti trattati con gabapentin (v. paragrafo 4.8).

I pazienti (e chi se ne prende cura) devono essere istruiti di consultare il medico qualora emergano i segni di pensiero o comportamento suicida.

I pazienti devono essere monitorati per segni di pensiero e comportamento suicida ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. Il trattamento con gabapentin deve essere interrotto in caso di pensiero e comportamento suicida.

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 vi siano evidenze di recidive di crisi epilettiche con gabapentin, l'interruzione improvvisa degli anticonvulsivanti in pazienti epilettici può favorire 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 crisi generalizzata di epilessia 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.

Il trattamento con gabapentin è stato associato a capogiri e sonnolenza, che possono aumentare la possibilità di lesioni accidentali (cadute). Ci sono state anche segnalazioni post-marketing di confusione, perdita di conoscenza e compromissione mentale. Di conseguenza, occorre avvisare i pazienti di prestare attenzione finché non avranno familiarizzato con i potenziali effetti del medicinale.

Uso concomitante con oppioidi e altri depressivi del SNC

I pazienti che richiedono un trattamento concomitante con depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi gli 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 il trattamento concomitante con depressivi del SNC inclusi gli oppioidi deve essere ridotta adeguatamente (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela quando si prescrive gabapentin in concomitanza con oppioidi a causa del rischio di depressione del SNC. In uno studio caso-controllo nidificato basato sulla popolazione, osservazionale, sui consumatori di oppioidi, la co-prescrizione di oppioidi e gabapentin era associata a un aumento del rischio di morte correlata agli oppioidi rispetto alla prescrizione di oppioidi come monoterapia (odds ratio aggiustato [aOR]), 1.49 [IC al 95%, da 1,18 a 1,88, $p < 0,001$]).

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 (età superiore ai 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) 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.

Uso improprio, potenziale di abuso e dipendenza

Gabapentin può causare dipendenza da farmaco, che può verificarsi a dosi terapeutiche. Sono stati segnalati casi di abuso e uso improprio. I pazienti con storia di abuso di sostanze possono essere a più alto rischio di uso improprio, abuso e dipendenza da gabapentin, pertanto gabapentin deve essere usato con cautela in tali pazienti. Prima di prescrivere gabapentin, deve essere valutato attentamente il rischio per il paziente di uso improprio, abuso o dipendenza.

I pazienti trattati con gabapentin devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza da gabapentin, come sviluppo di tolleranza, aumento della dose e comportamento di ricerca compulsiva del farmaco.

Sintomi da astinenza

A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere. Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee gravi (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

In associazione al trattamento con gabapentin sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) che includono sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono risultare pericolose per la vita o essere fatali. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, gabapentin deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (se opportuno).

Se con l'uso di gabapentin il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con gabapentin non deve essere mai ripreso in tale paziente.

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).

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.

Eccipienti:

Gabapentin Zentiva capsule rigide contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vi sono segnalazioni spontanee e in letteratura di casi di depressione respiratoria, sedazione e morte associate a gabapentin quando somministrato in associazione a depressivi del SNC, inclusi gli oppioidi. In alcuni di questi rapporti, gli autori hanno considerato particolarmente preoccupante la combinazione di gabapentin con oppioidi nei pazienti fragili, negli anziani, nei pazienti con gravi malattie respiratorie di base, nella polifarmacoterapia e nei pazienti con disturbo da abuso di sostanze.

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 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 di un 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 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 un'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica perché ciò può causare la comparsa di attacchi epilettici che possono avere conseguenze gravi sia per la mamma sia per il bambino. Raramente è stato osservato un ritardo nello sviluppo dei bambini nati da donne epilettiche. Non è possibile distinguere se il ritardo dello sviluppo sia causato da fattori genetici o sociali, dall'epilessia della madre o dal trattamento antiepilettico.

È stata segnalata sindrome da astinenza neonatale nei neonati esposti *in utero* a gabapentin. L'esposizione contemporanea a gabapentin e oppioidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di sindrome da astinenza neonatale. I neonati devono essere monitorati attentamente.

Rischi correlati al gabapentin

Gabapentin passa attraverso 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 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 al seno, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne che allattano. 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 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 in una lista unica sottostante suddivisi per classificazione di sistemi e organi e frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$). Quando una reazione avversa è stata osservata con frequenze diverse negli studi clinici, è stata assegnata 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 definita sulla base dei dati disponibili) in corsivo nella lista sottostante.

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	infezione virale
Comune	polmonite, infezione respiratoria, infezione delle vie urinarie, infezione, otite media
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	leucopenia
Non nota	<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, anafilassi (vedere paragrafo 4.4)</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	anoressia, aumento dell'appetito
Non comune	iperglicemia (osservata più spesso in pazienti con diabete)
Raro	ipoglicemia (osservata più spesso 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 nota	<i>Allucinazioni, Ideazione suicida, dipendenza da</i>

	<i>sostanza da abuso</i>
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	sonnolenza, capogiri, atassia
Comune	convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anormale, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi
Non comune	ipocinesia, compromissione della funzione cognitiva
Raro	perdita di conoscenza
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	ipertensione, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e del mediastino	
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, necrolisi epidermica tossica, 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, disfunzione sessuale (compresi cambiamenti della libido, disturbi dell'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*</i> , 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, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	ferite accidentali, fratture, abrasioni
Non comune	cadute

* A seguito dell'interruzione del trattamento a breve e a lungo termine con gabapentin, sono stati osservati sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono verificarsi poco dopo l'interruzione, in genere entro 48 ore. I sintomi segnalati più frequentemente includono ansia, insonnia, nausea, dolori, sudorazione, tremore, cefalea, depressione, sensazione di anormalità, capogiro e malessere (vedere paragrafo 4.4). Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di gabapentin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se gabapentin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).

In corso di 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 in seguito a danno renale in fase terminale, sono stati segnalati miopatia con livelli elevati di creatin chinasi.

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: www.agenziafarmaco.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.

Sovradosaggi di gabapentin, in particolare se associati all'utilizzo di altri medicinali che deprimono il SNC, possono portare a 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 8.000 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: N02BF01

Meccanismo d'azione

Gabapentin penetra agevolmente nel cervello e previene le crisi epilettiche in diversi modelli animali di epilessia. Gabapentin non possiede affinità per il recettore 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.

Gabapentin si lega con alta affinità alla subunità $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) dei canali del calcio a dipendenza di voltaggio ed è stato proposto che il legame alla subunità $\alpha 2\delta$ 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 $\alpha 2\delta$.

L'evidenza di diversi modelli preclinici indica che l'attività farmacologica di gabapentin può essere mediata tramite un legame a $\alpha 2\delta$ attraverso una riduzione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori in alcune regioni del sistema nervoso centrale. Tale attività può 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 preclinici di dolore negli animali. È stato ipotizzato che il legame specifico di gabapentin alla subunità $\alpha 2\delta$ conduca a molteplici diverse azioni che possono 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 discendenti 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 sia come variabile dicotomica (gruppi di età 3-5 anni e 6-12 anni).

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

Risposta (miglioramento $\geq 50\%$) in base al trattamento ed all'età della popolazione MITT*			
Categoria d'età	Placebo	Gabapentin	Valore-P
Età < 6 anni	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
Età 6-12 anni	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*La popolazione *intent-to-treat* modificata è stata definita come tutti i pazienti randomizzati al farmaco in studio che avevano anche diari valutabili degli episodi epilettici per 28 giorni sia durante il basale sia durante le fasi del doppio cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, le massime concentrazioni plasmatiche di gabapentin si osservano tra la seconda e la terza ora. La biodisponibilità di gabapentin (frazione della dose assorbita) tende a ridursi con l'aumentare della dose. La biodisponibilità assoluta di una capsula di gabapentin da 300 mg è approssimativamente del 60%. Il cibo, inclusa una dieta ad alto contenuto di grassi, non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del gabapentin.

La farmacocinetica del gabapentin non è influenzata dalla somministrazione ripetuta. Sebbene negli studi clinici le concentrazioni plasmatiche di gabapentin siano generalmente comprese tra 2 $\mu\text{g/mL}$ 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 medi (%CV) di gabapentin allo stato stazionario dopo una somministrazione effettuata ogni 8 ore.

Parametro di farmacocinetica	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

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

t_{max} = Tempo alla C_{max}

$T_{1/2}$ = Emivita di eliminazione

$AUC(0-8)$ = Area sotto la curva allo *steady-state* da 0 a 8 ore dopo somministrazione

$Ae\%$ = Percentuale della dose escreta di farmaco immodificato nelle urine da 0 a 8 ore dopo somministrazione

ND = Non disponibile

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

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, 2.000 mg/kg/die) e ratti (250, 1.000, 2.000 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 2.000 mg/kg/die è risultata 10 volte più elevata della concentrazione plasmatica nell'uomo con 3.600 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 rilevanza 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 2.000 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 3.600 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 500, 1 000 o 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 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 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, 1 000 e 2 000 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 3 600 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 femmine di coniglio gravide che hanno assunto 60, 300 e

1 500 mg/kg/die durante l'organogenesi. Queste dosi corrispondono a circa 0.3-8 volte la dose giornaliera impiegata nell'uomo pari a 3 600 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

Contenuto della capsula: lattosio anidro, amido di mais e talco.
Involucro della capsula: gelatina.

capsule rigide da 100 mg
titanio diossido E171

capsule rigide da 300 mg
titanio diossido E171
ferro ossido giallo E172

capsule rigide da 400 mg
titanio diossido E171
ferro ossido rosso e giallo E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/Alu: 3 anni
Flacone HDPE: 3 anni
Validità in-uso: flacone HDPE: 12 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Flacone HDPE: tenere il contenitore ben chiuso.
Blister in PVC/Alu: conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alu o flacone HDPE con tappo PP. Il rivestimento è costituito da schiuma di polistirolo ricoperta da un lato di adesivo EvaWax sensibile alla pressione.

Confezioni:

Blister: 10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 capsule rigide, confezione ospedaliera: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsule rigide, dose unitaria: 20x1, 60x1, 100x1 capsule rigide.

Flaconi: 50, 100, 250 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Via P. Paleocapa, 7
20121 Milano

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

Gabapentin Zentiva 100 mg capsule rigide

- 10 capsule in blister A.I.C. n. 036777011
- 20 capsule in blister A.I.C. n. 036777023
- 30 capsule in blister A.I.C. n. 036777035
- 50 capsule in blister A.I.C. n.036777047
- 90 capsule in blister A.I.C. n. 036777050
- 100 capsule in blister A.I.C. n. 036777062
- 200 (2×100) capsule in blister A.I.C. n. 036777074
- 250 capsule in blister A.I.C. n. 036777086
- 500 (5×100) HP capsule in blister A.I.C. n. 036777098
- 1000 (10×100) capsule in blister A.I.C. n. 036777100
- 20×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777112
- 60×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777124
- 100×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777148
- 100 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777151
- 250 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777163
- 50 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777175

Gabapentin Zentiva 300 mg capsule rigide

- 10 capsule in blister A.I.C. n. 036777187
- 20 capsule in blister A.I.C. n. 036777199
- 30 capsule in blister A.I.C. n. 036777201
- 50 capsule in blister A.I.C. n. 036777213
- 90 capsule in blister A.I.C. n. 036777225
- 100 capsule in blister A.I.C. n. 036777237
- 200 (2×100) capsule in blister A.I.C. n. 036777249
- 250 capsule in blister A.I.C. n. 036777252
- 500 (5×100) HP capsule in blister A.I.C. n. 036777264
- 1000 (10×100) HP capsule in blister A.I.C. n. 036777276
- 20×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777288
- 60×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777290
- 100×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777302
- 100 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777314
- 250 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777326
- 50 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777338

Gabapentin Zentiva 400 mg capsule rigide

- 10 capsule in blister A.I.C. n. 036777340
- 20 capsule in blister A.I.C. n. 036777353
- 30 capsule in blister A.I.C. n. 036777365
- 50 capsule in blister A.I.C. n. 036777377

- 90 capsule in blister A.I.C. n. 036777389
- 100 capsule in blister A.I.C. n. 036777391
- 200 (2×100) capsule in blister A.I.C. n. 036777403
- 250 capsule in blister A.I.C. n. 036777415
- 500 (5×100) HP capsule in blister A.I.C. n. 036777427
- 1000 (10×100) HP capsule in blister A.I.C. n. 036777439
- 20×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777441
- 60×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777454
- 100×1 capsule dose singola in blister A.I.C. n. 036777466
- 100 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777478
- 250 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777480
- 50 capsule in flacone HDPE A.I.C. n. 036777492

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27.02.2006

Data del Rinnovo più recente: Settembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO