

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gabapentină Teva 100 mg capsule

Gabapentină Teva 300 mg capsule

Gabapentină Teva 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține gabapentină 100 mg.

Fiecare capsulă conține gabapentină 300 mg.

Fiecare capsulă conține gabapentină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

100 mg: Capsulă (aproximativ 16 mm lungime), cu un corp alb opac cu TV 3494 imprimat în negru și capac opac maro deschis cu TV 3494 imprimat în alb.

300 mg: Capsulă (aproximativ 19 mm lungime), cu un corp galben opac cu TV 3495 imprimat în negru și capac opac maro deschis cu TV 3495 imprimat în negru.

400 mg: Capsulă (aproximativ 22 mm lungime), cu un corp portocaliu opac cu TV 3496 imprimat în negru și capac opac maro deschis cu TV 3496 imprimat în negru.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epilepsie

Gabapentină Teva este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul convulsiilor parțiale cu și fără generalizare secundară, la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste (vezi pct. 5.1).

Gabapentină Teva este indicat ca monoterapie în tratamentul convulsiilor parțiale cu și fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Tratamentul durerii neuropate periferice

Gabapentină Teva este indicat pentru tratamentul durerii din neuropatia periferică așa cum este durerea din neuropatia diabetică și nevralgia post-herpetică la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru toate indicațiile, în tabelul 1 este descrisă schema terapeutică de stabilire treptată a dozei, pentru inițierea tratamentului, recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Recomandările privind dozele la copii cu vârsta sub 12 ani sunt menționate într-un paragraf separat de mai jos al acestui punct.

Tabelul 1. Schema terapeutică – Inițierea tratamentului

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
300 mg o dată pe zi	300 mg de două ori pe zi	300 mg de trei ori pe zi

Întreruperea tratamentului cu gabapentină

În concordanță cu practica clinică curentă, dacă tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să se facă treptat pe durata unei perioade de minimum 1 săptămână, indiferent de indicație.

Epilepsia

Epilepsia necesită, în mod normal, un tratament de lungă durată. Schema terapeutică este stabilită de către medicul curant în funcție de tolerabilitatea pacientului și eficacitatea tratamentului.

Adulți și adolescenți

În studiile clinice, dozele eficiente au fost cuprinse între 900 și 3600 mg/zi. Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum a fost descris în Tabelul 1 sau prin administrarea a 300 mg de trei ori pe zi în Ziua 1. Ulterior, pe baza răspunsului individual al pacientului și a tolerabilității acestuia, doza poate fi mărită în continuare cu 300 mg/zi la intervale de 2-3 zile până la doza maximă de 3600 mg/zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină. Timpul minim necesar pentru atingerea dozei de 1800 mg/zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg/zi este de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg/zi este de 3 săptămâni în total. În cadrul studiilor clinice deschise, de lungă durată, au fost bine tolerate doze de până la 4800 mg/zi. Doza zilnică totală trebuie divizată în trei prize, iar intervalul de timp maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore pentru a preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Doza inițială este cuprinsă între 10 și 15 mg/kg/zi și doza eficientă este atinsă prin creșterea treptată a dozelor, pe parcursul unei perioade de aproximativ trei zile. Doza eficientă de gabapentină la copiii cu vârsta de minimum 6 ani este de 25-30 mg/kg/zi. În cadrul unui studiu clinic de lungă durată au fost bine tolerate doze de până la 50 mg/kg/zi. Doza totală zilnică trebuie să fie divizată în trei prize egale, intervalul maxim dintre doze netrebuind să depășească 12 ore.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice de gabapentină pentru a se optimiza terapia cu acest medicament. Mai mult, gabapentina poate fi utilizată în asociere cu alte medicamente antiepileptice fără influențarea concentrațiilor plasmatice de gabapentină sau a concentrațiilor serice ale altor medicamente antiepileptice.

Durerea din neuropatia periferică

Adulți

Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum este descris în Tabelul 1. În mod alternativ, doza inițială este de 900 mg/zi, administrată în trei prize egale. Ulterior, pe baza răspunsului individual al pacientului și a tolerabilității, doza poate fi mărită cu 300 mg/zi la intervale de 2-3 zile până la doza maximă de 3600 mg/zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină. Timpul minim de atingere a dozei de 1800 mg/zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg/zi este de 2 săptămâni în total, iar pentru doza de 3600 mg/zi este de 3 săptămâni în total.

În ceea ce privește tratamentul durerii din cadrul neuropatiilor periferice, cum sunt durerea din cadrul neuropatiei diabetice periferice și nevralgia post-herpetică, în studiile clinice, nu au fost investigate eficacitatea și siguranța gabapentinei pentru perioade de tratament mai lungi de 5 luni. Dacă un pacient necesită tratament cu durată mai mare de 5 luni pentru durerea neuropatică periferică, medicul curant trebuie să evalueze starea clinică a pacientului și să stabilească necesitatea unei terapii suplimentare.

Recomandare pentru toate indicațiile terapeutice

La pacienții cu o stare medicală generală compromisă, adică greutate corporală scăzută, după transplant de organe etc., doza trebuie stabilită treptat mai lent, fie prin administrarea de concentrații mai mici, fie prin intervale de timp mai lungi între creșterea dozei.

Utilizarea la pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici poate fi necesară ajustarea dozei, datorită deteriorării funcției renale consecutive vârstei (vezi Tabelul 2). Somnolența, edemul periferic și astenia pot fi mai frecvente în cazul acestor pacienți.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu funcție renală compromisă, așa cum este descris în Tabelul 2 și/sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. La pacienții cu insuficiență renală poate fi utilizată gabapentină, conform următoarelor recomandări de dozaj.

Tabelul 2. Dozarea Gabapentinei la adulți pe baza funcției renale

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza zilnică totală ^a (mg pe zi)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Doza zilnică totală trebuie administrată fracționat în trei prize. Dozele reduse sunt destinate pacienților cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei <79 ml/min).

^b A se administra în doză de 300 mg, la intervale de două zile.

^c Pentru pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/min, doza zilnică trebuie să fie redusă proporțional cu clearance-ul creatininei (de exemplu pacienților cu un clearance al creatininei de 7,5 ml/min trebuie să li se administreze o jumătate din doza zilnică a pacienților cu clearance al creatininei de 15 ml/min).

Utilizarea la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă

Pentru pacienții anurici, care efectuează ședințe de hemodializă, care nu au fost tratați niciodată cu gabapentină, se recomandă o doză inițială de încărcare de 300 până la 400 mg de gabapentină urmată de doze de 200 până la 300 mg gabapentină, administrate la fiecare 4 ore de ședință de hemodializă. Gabapentina nu trebuie administrată în zilele în care pacienții nu efectuează ședințe de dializă.

Pentru pacienții cu disfuncții renale hemodializați, doza de întreținere de gabapentină trebuie să se bazeze pe recomandările din Tabelul 2. În plus față de doza de întreținere, se recomandă o doză suplimentară de 200 până la 300 mg administrată după fiecare patru ore de ședință de hemodializă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Gabapentina poate fi administrată cu sau fără alimente și trebuie înghițită în întregime cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la gabapentină sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În asociere cu gabapentina, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacții adverse la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, gabapentina trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SSJ, NET sau DRESS la utilizarea gabapentinei, tratamentul cu gabapentină nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

Anafilaxie

Gabapentina poate provoca anafilaxie. Semnele și simptomele aferente cazurilor raportate au inclus dificultăți la respirație, umflare a buzelor, gâtului și limbii și hipotensiune arterială, necesitând tratament de urgență. Pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea gabapentinei și să solicite asistență medicală de urgență în eventualitatea în care prezintă semne sau simptome de anafilaxie (vezi pct. 4.8).

Ideație și comportament suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideației suicidare și a comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut. În experiența de după punerea pe piață au fost observate cazuri de ideație și comportament suicidar la pacienții tratați cu gabapentină (vezi pct. 4.8).

Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar. Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Întreruperea tratamentului cu gabapentină trebuie luată în considerare în caz de ideație sau comportament suicidar.

Pancreatită acută

Dacă pe parcursul tratamentului cu gabapentină un pacient dezvoltă pancreatită acută, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Convulsii

Deși nu există dovezi privind apariția convulsiilor de rebound în cazul gabapentinei, întreruperea bruscă a anticonvulsivantelor la pacienții epileptici poate precipita apariția formei clinice denumite status epilepticus (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente antiepileptice, în timpul tratamentului cu gabapentină, unii pacienți pot prezenta o creștere a frecvenței de apariție a convulsiilor sau debutul unor noi tipuri de crize.

Similar altor medicamente antiepileptice, tentativa de întrerupere a antiepilepticelor administrate concomitent în cadrul tratamentului pacienților refractari, tratați cu mai mult de un antiepileptic, cu scopul de a obține monoterapia cu gabapentină, are o rată mică de succes.

Gabapentina nu este considerată eficace pentru convulsiile primare generalizate de tipul absențelor, iar la unii pacienți poate agrava aceste crize. De aceea, gabapentina trebuie utilizată cu precauție în cazul pacienților cu crize mixte, incluzând stări de absență.

Tratamentul cu gabapentină a fost asociat cu amețeli și somnolență ce poate crește apariția rănilor accidentale (căderi) la pacienții vârstnici. De asemenea, au fost raportate post-marketing, pierderea conștienței, confuzie și afectare mentală. De aceea pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți până când se familiarizează cu eventualele reacții ale acestui tratament.

Utilizarea concomitentă cu opioide și alte deprimante ale SNC

Pacienții ce necesită tratament concomitent cu deprimante ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv opioide trebuie atent monitorizați pentru semne ale deprimării sistemului nervos central (SNC) cum sunt somnolență, sedare și depresie respiratorie. Pacienții care utilizează concomitent gabapentină și morfină pot experimenta creșterea concentrației de gabapentină. Doza de gabapentină sau de opioide trebuie redusă corespunzător (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență atunci când se prescrie gabapentină concomitent cu opioide din cauza riscului de depresie a SNC. Într-un studiu de caz-control bazat pe populație, observațional al consumatorilor de opioide, prescrierea concomitentă de opioide și gabapentină a fost asociată cu un risc crescut de deces cauzat de opioide în comparație cu utilizarea numai pe bază de prescripție de opioide (raportul de cote ajustat [aOR], 1,49 [ÎI 95%, 1,18 până la 1,88, $p < 0,001$]).

Deprimare respiratorie

Gabapentina a fost asociată cu deprimare respiratorie severă. Pacienții cu funcție respiratorie compromisă, boală respiratorie sau neurologică, insuficiență renală, tratați concomitent cu substanțe cu efect deprimant asupra SNC și vârstnicii pot fi expuși unui risc mai mare de a prezenta această reacție adversă severă. La acești pacienți pot fi necesare ajustări ale dozelor administrate.

Utilizarea la pacienți vârstnici (cu vârsta mai mare de 65 ani)

Nu au fost efectuate studii sistematice privind utilizarea gabapentinei la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Într-un studiu dublu orb la pacienți cu durere neuropatică, somnolența, edemul periferic și astenia au apărut într-un procent oarecum mai mare la pacienții cu vârsta de minimum 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri. În plus față de aceste rezultate, investigațiile clinice la acest grup de vârstă nu au indicat evenimente adverse diferite față de cele observate la pacienții mai tineri.

Utilizarea la copii și adolescenți

Efectele tratamentului de lungă durată cu gabapentină (mai mult de 36 de săptămâni) asupra procesului de învățare, a inteligenței și dezvoltării la copii și adolescenți nu au fost studiate în mod adecvat. Prin urmare, beneficiile tratamentului de lungă durată trebuie analizate comparativ cu riscurile potențiale ale unei astfel de terapii.

Utilizare greșită, potențial de abuz și dependență

Gabapentina poate provoca dependență de medicamente, care poate apărea la doze terapeutice. Au fost raportate cazuri de abuz și abuz. Pacienții cu antecedente de abuz de substanțe pot prezenta un risc mai mare de abuz, abuz și dependență de gabapentină, iar gabapentina trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți. Înainte de a prescrie gabapentină, riscul pacientului de abuz, abuz sau dependență trebuie evaluat cu atenție.

Pacienții tratați cu gabapentină trebuie monitorizați pentru semne și simptome de abuz, abuz sau dependență de gabapentină, cum ar fi dezvoltarea toleranței, creșterea dozei și comportamentul de căutare a medicamentelor.

Simptome de sevraj

După întreruperea tratamentului pe termen scurt și lung cu gabapentin, au fost observate simptome de sevraj. Simptomele de sevraj pot apărea la scurt timp după întreruperea tratamentului, de obicei în decurs de 48 de ore. Cel mai frecvent simptome raportate includ anxietate, insomnie, greață, dureri, transpirație, tremor, cefalee, depresie, senzație anormală, amețeli și stare de rău. Apariția simptomelor de sevraj după întreruperea tratamentului cu gabapentină poate indica dependența de medicamente (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre acest lucru la începutul tratamentului. Dacă administrarea de gabapentină trebuie întreruptă, se recomandă ca aceasta să se facă treptat pe o perioadă de minimum 1 săptămână, independent de indicație (vezi pct. 4.2).

Teste de laborator

În cazul determinării semi-cantitative a proteinelor totale din urină, folosind testele dipstick, pot fi obținute rezultate fals pozitive. De aceea, se recomandă verificarea unor astfel de rezultate pozitive ale testului dipstick, prin metode bazate pe principii analitice diferite, cum sunt metoda biuretei, metode turbidimetrice sau dye-binding sau prin utilizarea acestor metode alternative încă de la început.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică este practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Există rapoarte spontane și în literatură de cazuri de depresie respiratorie, sedare și deces asociate cu gabapentina atunci când este administrată concomitent cu deprimante ale SNC, inclusiv opioide. În unele dintre aceste rapoarte, autorii au considerat combinația de gabapentină cu opioide ca o preocupare deosebită la pacienții care eșuează, la vârstnici, la pacienții cu boală respiratorie subiacentă gravă, la pacienții care utilizează simultan a mai multe medicamente pentru a trata o singură boală sau afecțiune și la cei cu tulburări de abuz de substanțe.

Într-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși (N=12), administrarea unei capsule cu eliberare controlată care conține 60 mg morfină cu 2 ore înainte de administrarea unui comprimat de 600 mg gabapentină, a determinat creșterea ASC medii a gabapentinei cu 44%, comparativ cu administrarea gabapentinei fără morfină. Prin urmare, pacienții care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie să fie atent monitorizați privind apariția semnelor de deprimare a SNC, cum ar fi somnolența, iar doza de gabapentină sau de morfină trebuie redusă corespunzător.

Nu au fost observate interacțiuni între gabapentină și fenobarbital, fenitoină, acid valproic sau carbamazepină.

Farmacocinetica gabapentinei la starea de echilibru este similară la subiecții sănătoși și la pacienții epileptici tratați cu astfel de medicamente antiepileptice.

Administrarea concomitentă de gabapentină și contraceptive orale care conțin noretindronă și/sau etinilestradiol, nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a niciunui component.

Administrarea concomitentă de gabapentină cu antiacide conținând aluminiu și magneziu reduce biodisponibilitatea gabapentinei cu până la 24%. Se recomandă administrarea de gabapentină în primele două ore după administrarea antiacidelor.

Eliminarea renală de gabapentină nu este alterată de probenecid.

S-a observat o ușoară scădere a excreției renale de gabapentină, în cazul administrării concomitente cu cimetidină, dar nu este de așteptat ca asocierea să aibă semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Risc legat de epilepsie și medicamente antiepileptice (MAE) în general

Sfaturi de specialitate cu privire la riscul potențial pentru un făt cauzat atât de convulsii, cât și de tratamentul antiepileptic trebuie oferit femeilor aflate la vârsta fertilă, și în special femeilor care planifică să rămână însărcinate și femeilor însărcinate. Necesitatea tratamentului antiepileptic trebuie revizuită atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, terapia antiepileptică nu trebuie întreruptă brusc, deoarece aceasta poate determina crize epileptice cu consecințe grave pentru mamă și pentru copil. Monoterapia ar trebui să fie preferată ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe MAE ar putea fi asociată cu o mai mare risc de malformații congenitale decât monoterapie, în funcție de antiepilepticele utilizate.

Riscul legat de gabapentină

Gabapentina traversează placentă umană.

Date dintr-un studiu observațional Nordic pe mai mult de 1700 de sarcini expuse la gabapentină în primul trimestru nu a arătat un risc mai mare de congenital major în rândul copiilor expuși la gabapentină comparativ cu copiii neexpuși și comparativ cu copiii expuși la pregabalină, lamotrigină și pregabalină sau lamotrigină. De asemenea, nu a existat un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare observat la copiii expuși la gabapentină în timpul sarcinii.

Au existat dovezi limitate ale unui risc mai mare de greutate mică la naștere și de naștere prematură, dar nu și de naștere mortală, mică pentru vârsta gestațională, scor Apgar scăzut la 5 minute și microcefalie la nou-născuții femeilor expuse la gabapentină.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Gabapentina poate fi utilizată în primul trimestru de sarcină dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Sindromul de sevraj la nou-născuți a fost raportat la nou-născuții expuși *in utero* la gabapentină. Expunerea concomitentă la gabapentină și opioide în timpul sarcinii poate crește riscul de sindrom de sevraj neonatal. Nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Gabapentina se excretă în laptele uman. Deoarece nu se cunosc efectele gabapentinei asupra sugarului alăptat, administrarea acesteia la mamele care alăptează se face cu prudență. Gabapentina se administrează femeilor care alăptează doar dacă beneficiul terapeutic la mamă depășește clar riscul potențial la sugar.

Fertilitatea

Nu există niciun efect asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gabapentina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Gabapentina acționează asupra sistemului nervos central și poate determina somnolență, amețeli și alte simptome asociate. Chiar dacă reacțiile adverse raportate au fost de intensitate ușoară sau medie, acestea pot fi potențial periculoase la pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje. Acestea survin, în special, la inițierea tratamentului și după creșterea dozei.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice efectuate în epilepsie (terapie adjuvantă și monoterapie) și durere neuropatică sunt prezentate în lista de mai jos pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență, care este definită astfel: (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). Atunci când o reacție adversă a fost observată cu frecvențe diferite în studiile clinice, aceasta a fost înregistrată cu cea mai mare frecvență raportată.

Reacțiile suplimentare raportate din experiența de după punerea pe piață sunt incluse ca frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) cu caractere italice în lista de mai jos.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Sistemele și aparatele organismului	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție virală
Frecvente	Pneumonie, infecție respiratorie, infecție urinară, infecție, otită medie
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Leucopenie
Cu frecvență necunoscută	<i>Trombocitopenie</i>
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Reacții alergice (de exemplu urticarie)
Cu frecvență necunoscută	<i>Sindrom de hipersensibilitate (o reacție sistemică cu prezentare variată care poate include febră, erupție cutanată, hepatită, limfadenopatie, eozinofilie, și uneori alte semne și simptome), anafilaxie (vezi pct. 4.4)</i>
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Anorexie, apetit alimentar crescut
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie (observată cel mai adesea la pacienții cu diabet zaharat)
Rare	Hipoglicemie (observată cel mai adesea la pacienții cu diabet zaharat)
Cu frecvență necunoscută	<i>Hiponatremie</i>
Tulburări psihiatrice	
Frecvente	Ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire
Mai puțin frecvente	Agitație
Cu frecvență necunoscută	<i>Ideație suicidară, halucinații, dependența de substanțe psihotrope</i>
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Somnolență, amețelă, ataxie
Frecvente	Convulsii, hiperkinezie, dizartrie, amnezie, tremor, insomnie, cefalee, senzații precum parestezie, hipoestezie, coordonare anormală, nistagmus, reflexe crescute, scăzute sau absente
Mai puțin frecvente	Hipokinezie, deficiență mintală
Rare	Pierderea conștienței
Cu frecvență necunoscută	<i>Alte tulburări de mișcare (de exemplu coreoatetoză, diskinezie, distonie)</i>
Tulburări oculare	
Frecvente	Tulburări de vedere cum sunt ambliopia, diplopia
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	Vertij
Cu frecvență necunoscută	<i>Tinitus</i>

Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee, bronșită, faringită, tuse, rinită
Rare	Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături, greață, afecțiuni dentare, gingivită, diaree, durere abdominală, dispepsie, constipație, uscăciune a gurii și gâtului, flatulență
Mai puțin frecvente	Disfagie
Cu frecvență necunoscută	<i>Pancreatită</i>
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	<i>Hepatită, icter</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Edem facial, purpură cel mai adesea descrisă ca echimoze provocate de traumatisme fizice, erupție cutanată tranzitorie, prurit, acnee
Cu frecvență necunoscută	<i>Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, edem angioneurotic, eritem polimorf, alopecie, erupție cutanată la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct. 4.4)</i>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie, mialgie, dorsalgie, contracții musculare spastice
Cu frecvență necunoscută	<i>Rabdomioliză, mioclonie</i>
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	<i>Insuficiență renală acută, incontinență urinară</i>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Impotență
Cu frecvență necunoscută	<i>Hipertrofie mamară, ginecomastie, disfuncție sexuală (cu modificări de libidou, tulburări de ejaculare și anorgasmie)</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră
Frecvente	Edem periferic, mers anormal, astenie, durere, stare generală de rău, simptome asemănătoare gripei
Mai puțin frecvente	Edem generalizat
Cu frecvență necunoscută	<i>Reacții de sevraj*, durere toracică. A fost raportată moarte subită inexplicabilă pentru care nu s-a stabilit o relație de cauzalitate cu tratamentul cu gabapentină.</i>
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere a numărului de leucocite (celule albe), creștere în greutate
Mai puțin frecvente	Testele funcției hepatice SGOT (AST), SGPT (ALT) și bilirubină crescute
Cu frecvență necunoscută	<i>Creatinfosfokinază crescută în sânge</i>
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	
Frecvente	Vătămare accidentală, fractură, escoriații
Mai puțin frecvente	Cădere

*După întreruperea tratamentului pe termen scurt și pe termen lung cu gabapentină, au fost observate simptome de sevraj. Simptomele de sevraj pot apărea la scurt timp după întreruperea tratamentului, de obicei în decurs de 48 de ore. Cele mai frecvente simptome raportate includ anxietate, insomnie, greață, durere, transpirații, tremor, cefalee, depresie, senzație de anormalitate, amețeală și stare generală de rău (vezi pct. 4.4). Apariția simptomelor de sevraj după întreruperea tratamentului cu gabapentină poate indica dependența de medicament (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie informat despre acest lucru la începutul tratamentului. Dacă gabapentină trebuie întreruptă, se recomandă întreruperea treptată timp de cel puțin 1 săptămână indiferent de indicație (vezi pct. 4.2).

Sub tratament cu gabapentină au fost raportate cazuri de pancreatită acută. Relația de cauzalitate cu gabapentină este neclară (vezi pct. 4.4).

La pacienții hemodializați, datorită insuficienței renale în stadiu terminal, a fost raportată miopatie cu valori crescute ale creatinkinazei.

Infecțiile tractului respirator, otita medie, convulsiile și bronșita au fost raportate numai în studiile clinice la copii. În plus, în studiile clinice la copii, comportamentul agresiv și hiperkinezia au fost raportate frecvent.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La supradoze de gabapentină de până la 49 g nu a fost observată toxicitate acută, care poate pune viața în pericol. Simptomele de supradozaj includ amețelă, diplopie, dizartrie, somnolență, pierderea stării de conștiență, letargie și diaree ușoară. Toți pacienții s-au recuperat complet cu tratament suportiv. Absorbția redusă a gabapentinei la doze mai mari poate limita absorbția medicamentului în caz de supradozaj și, în consecință, poate reduce toxicitatea în supradozaj.

Supradozajul cu gabapentină, în special în asociere cu alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central, poate determina comă.

Chiar dacă gabapentina poate fi eliminată prin hemodializă, experiența anterioară a arătat că de obicei nu este necesar. Cu toate acestea, hemodializa poate fi indicată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Doza orală letală de gabapentină nu a fost identificată la șoareci și șobolani la care s-au administrat doze mari de până la 8000 mg/kg. Semnele de toxicitate acută la animale au inclus ataxie, dificultăți de respirație, ptoză, hipoactivitate sau excitabilitate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte analgezice și antipiretice; Gabapentinoide, codul ATC: N02BF01.

Mecanismul de acțiune

Gabapentina trece cu ușurință în creier și previne convulsiile la o serie de modele animale de epilepsie. Gabapentina nu are afinitate nici pentru receptorul GABA tip A sau GABA tip B și nici nu modifică metabolismul GABA. Nu se leagă de receptorii altor neurotransmițători din creier și nu interacționează cu canalele de sodiu. Gabapentina se leagă cu afinitate mare de subunitatea $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) din canalele de calciu voltaj-dependente și se presupune că legarea la subunitatea $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) poate fi implicată în efectele anticonvulsivante ale gabapentinei la animale. Screeningul cu panel extins nu sugerează niciun alt fel de substanțe psihotrope țintă în afară de $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta).

Dovezi obținute pe mai multe modele preclinice arată că activitatea farmacologică a gabapentinei poate fi mediată prin legarea la $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) cu scăderea eliberării de neurotransmițători

excitatori în regiuni ale sistemului nervos central. Această activitate poate sta la baza efectului anticonvulsivant al gabapentinei. Semnificația acestor acțiuni ale gabapentinei asupra efectelor anticonvulsivante la om urmează a fi stabilite.

Gabapentina prezintă, de asemenea, eficacitate în mai multe modele preclinice de durere la animale. Legarea specifică a gabapentinei de subunitatea $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) pare să aibă ca rezultat câteva acțiuni diferite care pot fi responsabile pentru activitatea analgezică în modele pe animale. Activitățile analgezice ale gabapentinei pot apărea în măduva spinării precum și în centrii superiori ai creierului, prin interacțiuni cu căile descendente inhibitorii ale durerii. Semnificația acestor proprietăți preclinice pentru efectele clinice la om este necunoscută.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic privind tratamentul adjuvant al convulsiilor parțiale la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani, a evidențiat o diferență numerică dar fără semnificație statistică în rata de răspuns 50% în favoarea grupului gabapentinei comparativ cu placebo. Analizele post-hoc suplimentare ale ratelor de răspuns în funcție de vârstă nu au evidențiat un efect semnificativ statistic al vârstei, fie ca variabilă continuă, fie ca variabilă dihotomică (grupe de vârstă de 3-5 ani și de 6-12 ani). Date din aceste analize post-hoc suplimentare sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Tabelul 3. Ratele de răspuns în funcție de vârstă

Răspuns (Ameliorare $\geq 50\%$) în funcție de Tratament și Vârsta populației PITM*			
Grupa de vârstă	Placebo	Gabapentină	Valoarea p
<6 ani	4/21 (19%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 până la 12 ani	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* Populația în intenție de tratament modificată (PITM) a fost definită ca toți pacienții randomizați pentru medicația în studiu, care aveau de asemenea jurnale de convulsii evaluabile pentru de 28 zile, de la momentul inițial și din fazele dublu-orb.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime ale gabapentinei sunt observate în 2 până la 3 ore. Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția din doza absorbită) tinde să scadă odată cu creșterea dozei. Biodisponibilitatea absolută a unei capsule de 300 mg este aproximativ 60%. Alimentele, incluzând dieta bogată în grăsimi, nu au niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii gabapentinei.

Farmacocinetica gabapentinei nu este influențată după doze repetate. Deși în studiile clinice concentrațiile plasmatice de gabapentină au fost, în general, cuprinse între 2 micrograme/ml și 20 micrograme/ml, astfel de concentrații nu au fost predictive pentru siguranță sau eficacitate. Parametrii farmacocinetici sunt prezentați în Tabelul 4.

Tabelul 4-Parametrii farmacocinetici medii (CV%) la starea de echilibru, după administrare de gabapentină la fiecare 8 ore

Parametrul farmacocinetic	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Medie	%CV	Medie	%CV	Medie	%CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (oră)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (oră)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC ₍₀₋₈₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

t_{max} = timpul până la atingerea C_{max}

$T_{1/2}$ = timpul de înjumătățire prin eliminare plasmatică

$ASC_{(0-8)}$ = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei
 $Ae\%$ = procentul din doza excretată nemodificată în urină de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei
NA = Nu este disponibil

Distribuția

Gabapentina nu se leagă de proteinele plasmatice și are un volum de distribuție egal cu 57,7 litri. La pacienții cu epilepsie, concentrațiile de gabapentină în lichidul cefalorahidian (LCR) sunt de aproximativ 20% din valoarea corespunzătoare concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru. Gabapentina este prezentă în laptele femeilor care alăptează.

Metabolizarea

Nu există dovezi privind metabolizarea gabapentinei la om. Gabapentina nu are efect inductor asupra funcțiilor mixte ale enzimelor hepatice oxidative responsabile de metabolizarea medicamentului.

Eliminarea

Gabapentina este eliminată sub formă nemodificată, exclusiv pe cale renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este independent de doza administrată și variază de la 5 până la 7 ore.

La pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul plasmatic al gabapentinei este scăzut. Constanta ratei de eliminare a gabapentinei, clearance-ul plasmatic și clearance-ul renal sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei.

Gabapentina este eliminată din plasmă prin hemodializă. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu funcția renală afectată sau la pacienții hemodializați (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica gabapentinei la copii a fost determinată la 50 de subiecți sănătoși cu vârste cuprinse între 1 lună și 12 ani. În general, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la copii cu vârstă >5 ani sunt asemănătoare celor de la adulți pentru doza calculată în mg/kg.

Într-un studiu de farmacocinetică la 24 de subiecți copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 48 de luni, s-a observat expunerea (ASC) mai mică cu aproximativ 30%, C_{max} mai mică și clearance-ul per greutate corporală mai mare în comparație cu datele disponibile raportate la copii cu vârsta peste 5 ani.

Liniaritate/non-liniaritate

Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția absorbită din doză) scade proporțional cu creșterea dozei, ceea ce conferă non-liniaritatea parametrilor farmacocinetici, care includ parametrii de biodisponibilitate (F), de exemplu: $Ae\%$, Cl/F , Vd/F . Farmacocinetica eliminării gabapentinei (parametrii farmacocinetici care nu includ F precum CLr și $T_{1/2}$) este cel mai bine descrisă de farmacocinetica liniară. Concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la starea de echilibru sunt predictibile pe baza datelor obținute după administrarea de doze unice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneza

Gabapentina a fost administrată în hrană la șoareci, în doze de 200, 600 și 2000 mg/kg/zi și la șobolani în doze de 250, 1000 și 2000 mg/kg/zi, timp de doi ani. S-a evidențiat o creștere semnificativă statistic a incidenței carcinoamelor acinare pancreatice numai la masculii de șobolan pentru cea mai mare doză administrată. Concentrațiile plasmatice maxime de medicament la șobolani care primesc 2000 mg/kg/zi sunt de 10 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la oameni care primesc 3600 mg/zi. Carcinoamele acinare pancreatice, observate la masculii de șobolan, prezintă un

grad mic de malignitate, nu au afectat supraviețuirea, nu au metastazat și nu au invadat țesutul înconjurător, și au fost similare celor observate în grupe de control simultane. Semnificația carcinoamelor acinare pancreatice la masculii de șobolan pentru riscul carcinogen la om nu este elucidată.

Mutageneza

Gabapentina nu a demonstrat potențial genotoxic. Nu a fost mutagenă *in vitro* în teste standard care utilizează celule bacteriene sau celule de mamifere. Gabapentina nu a indus apariția aberațiilor cromozomiale structurale în celulele de mamifere *in vitro* sau *in vivo* și nu a indus formarea micronucleilor în măduva osoasă la hamster.

Afectarea fertilității

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolani la doze de până la 2000 mg/kg (aproximativ de cinci ori mai mult decât doza maximă zilnică la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Teratogeneza

Gabapentina nu a crescut incidența malformațiilor, comparativ cu grupuri de control, la puii de șoarece, șobolan sau iepure, la doze de până la 50, 30 și respectiv 25 de ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg la om (de patru, cinci, respectiv opt ori doza zilnică la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Gabapentina induce întârzierea osificării craniului, vertebrelor, membrilor anterioare și posterioare la rozătoare, ceea ce arată retard al creșterii fetale. Aceste efecte au apărut când femele de șoarece gestante au primit doze orale de 1000 sau 3000 mg/kg/zi în timpul organogenezei și femele de șobolan au primit doze de 2000 mg/kg înainte și în timpul împerecherii, și pe toată durata gestației. Aceste doze sunt aproximativ 1 până la 5 ori doza la om de 3600 mg exprimată în mg/m² de suprafață corporală.

Nu s-au observat efecte la femelele gestante de șoarece care au primit 500 mg/kg/zi (aproximativ jumătate din doza zilnică la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

S-a observat incidență crescută pentru hidroureterul și/sau hidronefroză la șobolani care au primit 2000 mg/kg/zi într-un studiu de reproducere generală și fertilitate, 1500 mg/kg/zi într-un studiu de teratogenitate, și 500, 1000 și 2000 mg/kg/zi într-un studiu perinatal și postnatal). Semnificația acestor rezultate nu este cunoscută, dar au fost asociate cu dezvoltarea întârziată. Aceste doze sunt de asemenea aproximativ de 1 până la 5 ori doza la om de 3600 mg exprimată în mg/m² de suprafață corporală.

Într-un studiu de teratogenitate la iepuri, a apărut o incidență crescută a pierderii fetale post-implantare la femele gestante de iepure care au primit 60, 300 și 1500 mg/kg/zi în timpul organogenezei. Aceste doze sunt de aproximativ 0,3 până la 8 ori doza zilnică la om de 3600 mg exprimată în mg/m² de suprafață corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Amidon de porumb

Manitol (E421)

Talc (E553b)

Învelișul capsulei:

Gelatina
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Apă purificată
Laurilsulfat de sodiu

Cerneluri de imprimare:

Cerneală neagră de imprimare:

Shellac (E904)
Oxid negru de fer (E172)

100 mg:

Cerneală albă de imprimare:

Shellac (E904)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere/blistere cu doză unitară:

30 luni

Flacon PEÎD:

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVdC/Alu care conțin 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 de capsule sau blistere din PVC/PVdC/Alu cu doze unitară care conțin 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 sau 200x1capsule.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din PE securizat pentru copii, care conține 50, 100 sau 200 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs medicinal neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Țările de Jos

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

15969/2025/01-17

15970/2025/01-17

15971/2025/01-17

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025