

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gabaran 300 mg capsule

Gabaran 400 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gabaran 300 mg

Fiecare capsulă conține gabapentină 300 mg.

Gabaran 400 mg

Fiecare capsulă conține gabapentină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Gabaran 300 mg

Capsule gelatinoase tari, mărimea 0, de culoare crem opac, inscripționate cu „G300”, conținând o pulbere de culoare albă.

Gabaran 400 mg

Capsule gelatinoase tari, mărimea „0 el”, de culoare portocaliu opac, inscripționate cu „G400”, conținând o pulbere de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Epilepsie

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

Gabapentina este indicată ca monoterapie în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

##### Tratamentul durerii din cadrul neuropatiei periferice

Gabapentina este indicată la adulți în tratamentul durerilor din cadrul neuropatiei periferice, cum sunt durerile din cadrul neuropatiei diabetice și nevralgia post-herpetică.

#### 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 dozajul la copii cu vârsta sub 12 ani sunt menționate într-un alt paragraf al acestui punct.

Tabelul 1		
SCHEMA TERAPEUTICĂ - CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZEI INIȚIALE		
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 să fie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să se facă treptat pe durata unei perioade de minimum o săptămână, indiferent de indicația terapeutică.

#### Epilepsie

Epilepsia necesită, în mod normal, un tratament de lungă durată. Dozele sunt stabilite de către medicul curant în funcție de tolerabilitatea pacientului și eficacitatea tratamentului.

#### *Adulți și adolescenți*

În cadrul studiilor clinice, doza eficientă a fost cuprinsă în intervalul 900-3600 mg pe zi.

Tratamentul poate fi inițiat prin creșterea treptată a dozei, așa cum este descris în Tabelul 1, sau prin administrarea a 300 mg, de trei ori pe zi (TID) în ziua 1. Ulterior, pe baza răspunsului individual și tolerabilității pacientului, doza poate fi mărită prin creșteri cu 300 mg pe zi, la intervale de 2-3 zile, până la o doză maximă de 3600 mg pe zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată creșterea treptată a dozei de gabapentină.

Timpul minim necesar pentru atingerea dozei de 1800 mg pe zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg pe zi este de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi este de 3 săptămâni în total.

Dozele mai mici de 4800 mg pe zi au fost bine tolerate în cadrul studiilor clinice de lungă durată.

Doza zilnică totală trebuie divizată în trei prize, iar intervalul de timp maxim dintre două administrări nu trebuie să depășească 12 ore, pentru a preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

#### *Copii cu vârsta de 6 ani și peste*

Doza inițială este cuprinsă între 10 și 15 mg/kg și zi, iar 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 6 ani și peste este de 25-35 mg/kg și zi. În cadrul unui studiu de lungă durată au fost bine tolerate doze de până la 50 mg/kg și zi. Doza totală zilnică trebuie divizată în trei prize egale, iar intervalul maxim de timp dintre două administrări nu trebuie să depășească 12 ore.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale gabapentinei pentru optimizarea terapiei. În plus, gabapentina poate fi utilizată în asociere cu alte medicamente antiepileptice fără influențarea concentrațiilor plasmatice ale gabapentinei sau a celorlalte medicamente antiepileptice.

#### Durerea din cadrul neuropatiei periferice

#### *Adulți*

Tratamentul poate fi inițiat prin creșterea treptată a dozei, așa cum este descris în Tabelul 1. În mod alternativ, doza inițială este de 900 mg pe zi, administrată în trei prize egale. Ulterior, pe baza răspunsului terapeutic individual și tolerabilității pacientului, doza poate fi mărită prin creșteri cu 300 mg pe zi, la intervale de 2-3 zile, până la o doză maximă de 3600 mg pe zi. Pentru anumiți pacienți, poate fi adecvată o creștere mai lentă a dozei. Timpul minim de atingere a dozei de 1800 mg

pe zi este de o săptămână, pentru atingere dozei de 2400 mg pe zi de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi de 3 săptămâni în total.

În ceea ce privește tratamentul durerii din cadrul neuropatiilor periferice, cum sunt durerile 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 din cadrul neuropatiei periferice, medicul terapeuț trebuie să evalueze starea clinică a pacientului și să stabilească necesitatea unei terapii suplimentare.

### **Recomandări pentru toate indicațiile terapeutice**

La pacienții cu stare medicală generală compromisă, adică: greutate corporală mică, după transplant de organe etc., doza trebuie crescută într-un ritm mult mai lent, fie prin administrarea de doze mai mici, fie prin intervale de timp mai lungi între creșteri.

#### Utilizarea la pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 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 la pacienții vârstnici.

#### 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 100 mg capsule, conform următoarelor recomandări de stabilire a dozei.

Tabelul 2	
STABILIREA DOZEI DE GABAPENTINĂ LA ADULȚI, PE BAZA FUNCȚIEI RENALE	
Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza totală zilnică <sup>a</sup> (mg pe zi)
≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 - 29	150 <sup>b</sup> - 600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> - 300

<sup>a</sup> Doza zilnică totală trebuie administrată în trei prize. Dozele reduse sunt pentru pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 79 ml/min).

<sup>b</sup> Pentru administrarea a 300 mg, la intervale de două zile.

<sup>c</sup> Pentru pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min, doza zilnică trebuie redusă proporțional cu clearance-ul creatininei (de exemplu pacienților cu un clearance al creatininei de 7,5 ml/min trebuie să li se administreze jumătate din doza zilnică administrată 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 de încărcare de 300 până la 400 mg, urmată, ulterior, de 200-300 mg gabapentină, la fiecare 4 ore de ședință de hemodializă. Gabapentina nu trebuie administrată în zilele în care pacienții nu efectuează ședințe de dializă.

La pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de hemodializă, doza de întreținere de gabapentină se stabilește pe baza recomandărilor de stabilire a dozei prezentate în Tabelul 2. În plus

față de doza de întreținere, se recomandă o doză suplimentară de 200 până la 300 mg, după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Gabapentina poate fi administrată cu sau fără alimente, iar capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### 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.

#### Ideație suicidară 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 comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca gabapentina să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului 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. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

#### Pancreatită acută

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

#### Convulsii

Deși nu există dovezi privind apariția convulsiilor de întrerupere în cazul gabapentinei, întreruperea bruscă a anticonvulsivantelor la pacienții epileptici poate precipita apariția unui episod epileptic (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 la tratament, 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. Prin urmare, gabapentina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu crize mixte, care includ stări de absență.

Tratamentul cu gabapentină a fost asociat cu stări de amețeală și somnolență, care ar putea crește apariția vătămărilor accidentale (căderilor). De asemenea, s-au raportat, ulterior punerii pe piață, cazuri de confuzie, pierderea conștiinței și afectare mintală. Prin urmare, trebuie să se recomande

pacienților să fie precauți până la familiarizarea cu posibilele efecte ale medicamentului.

#### Utilizarea concomitentă cu opioide

Pacienții care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie monitorizați îndeaproape în vederea depistării eventualelor semne de deprimare a sistemului nervos central (SNC), cum sunt somnolența, sedarea și depresia respiratorie. Pacienții care utilizează concomitent gabapentină și morfină pot înregistra creșteri ale concentrațiilor de gabapentină. Doza de gabapentină sau de opioide trebuie redusă corespunzător (vezi pct. 4.5).

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

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

#### 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 depresor 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.

#### Copii și adolescenți

Efectele tratamentului de lungă durată cu gabapentină (mai mult de 36 săptămâni) asupra învățării, 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.

#### Utilizarea abuzivă și dependența

În datele colectate după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de utilizare abuzivă și dependență. Pacienții trebuie evaluați cu grijă pentru a descoperi în antecedente eventualele abuzuri de droguri și trebuie monitorizați pentru a observa apariția eventualelor semne de abuz de gabapentină, de exemplu un comportament de căutare a medicamentelor, creșterea dozei necesare, dezvoltarea toleranței.

#### Erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Reacții sistemice de hipersensibilitate grave care pun viața în pericol, cum este erupția cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice, inclusiv gabapentină (vezi pct. 4.8).

Este important de știut că manifestările precoce de hipersensibilitate, cum ar fi febra sau limfadenopatia pot fi prezente chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă. Dacă astfel de semne sau simptome sunt prezente, pacientul trebuie evaluat imediat. Tratamentul cu gabapentină trebuie întrerupt dacă nu poate fi stabilită o etiologie alternativă pentru semne sau simptome.

#### 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 alte principii analitice, cum sunt metoda biuretei, metode turbidimetrice sau dye-binding, sau prin utilizarea acestor metode alternative încă de la început.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost raportate atât în mod spontan, cât și în literatura de specialitate cazuri de depresie respiratorie și/sau sedare asociate cu utilizarea de gabapentină și de opioide. Într-o parte dintre raportări, autorii au considerat că acest lucru constituie un motiv de îngrijorare deosebit la asocierea gabapentinei cu opioidele, mai ales în cazul pacienților vârstnici.

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 unei capsule de 600 mg gabapentină, a determinat creșterea ASC medii a gabapentinei cu 44%, comparativ cu administrarea gabapentinei fără morfină. Ca urmare, pacienții care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie atent monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor de deprimare a SNC, cum sunt somnolența, sedarea și depresia respiratorie, iar doza de gabapentină sau de opioid 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 cu epilepsie tratați cu astfel de medicamente antiepileptice.

Administrarea concomitentă de gabapentină cu anticoncepționale orale care conțin noretindronă și/sau etinilestradiol, nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a acestor medicamente.

Administrarea concomitentă de gabapentină cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu reduce biodisponibilitatea gabapentinei cu până la 24%. Se recomandă administrarea gabapentinei la cel puțin 2 ore după administrarea antiacidelor.

Eliminarea renală de gabapentină nu este afectată de probenecid.

S-a observat o ușoară scădere a excreției renale de gabapentină în cazul administrării concomitente cu cimetidină dar fără semnificație clinică.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

##### *Risc legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general*

Riscul malformațiilor congenitale este crescut de 2-3 ori la descendenții mamelor tratate cu un medicament antiepileptic. Malformațiile congenitale cel mai frecvent raportate sunt: cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defectele de tub neural. Terapia combinată cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, prin urmare este important ca monoterapia să fie indicată ori de câte ori este posibil. Femeilor care intenționează să rămână gravide sau se află la vârsta fertilă trebuie să li se acorde sfaturi medicale de specialitate, iar necesitatea tratamentului antiepileptic trebuie reevaluată la femeile care doresc să rămână gravide. Tratamentul anticonvulsivant nu trebuie întrerupt brusc, deoarece acest lucru poate determina apariția convulsiilor de întrerupere, care pot avea consecințe grave atât pentru mamă cât și pentru copil. Întârzierea dezvoltării la copiii mamelor cu epilepsie a fost observată rar. Nu este posibil de stabilit diagnosticul etiologic diferențial, adică dacă întârzierea dezvoltării este cauzată de factori genetici, sociali, epilepsie maternă sau de tratamentul cu antiepileptice.

##### *Risc legat de gabapentină*

Nu există date adecvate privind utilizarea gabapentinei la gravide.

Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Gabapentina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul scontat pentru mamă depășește net riscul potențial la făt.

Nu se poate concluziona cu precizie dacă riscul crescut de malformații congenitale este asociat cu administrarea gabapentinei în timpul sarcinii, este datorat epilepsiei în sine sau terapiei concomitente cu alte medicamente antiepileptice în timpul fiecărei sarcini evaluate.

## Alăptarea

Gabapentina se excretă în laptele matern. 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 s-a constatat niciun efect asupra fertilității în cadrul studiilor efectuate la animale (vezi pct. 5.3).

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

Gabapentina poate avea o 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 sau alte simptome asemănătoare. 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 la pacienți diagnosticați cu epilepsie (terapie adjuvantă sau monoterapie) și durere neuropatică sunt prezentate în lista de mai jos, clasificate 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  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ). Atunci când o reacție adversă a fost observată cu frecvențe diferite în studiile clinice, aceasta a fost înregistrată cu cea mai mare frecvență raportată.

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

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Infecții virale
Frecvente	Pneumonie, infecție respiratorie, infecție de tract urinar, infecție, otită medie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	Leucopenie
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	Reacții alergice (de exemplu urticarie)
Cu frecvență necunoscută	sindrom de hipersensibilitate, o reacție sistemică cu o simptomatologie variabilă care poate include febră, erupții cutanate, hepatită, limfadenopatie, eozinofilie și, uneori, alte semne și simptome, anafilaxie.
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	anorexie, apetit alimentar crescut
Mai puțin frecvente	hiperglicemie (observată cel mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat)

Rare	hipoglicemie (observată cel mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat)
Cu frecvență necunoscută	hiponatremie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire
Mai puțin frecvente	agitație
Cu frecvență necunoscută	halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	somnolență, amețeli, ataxie
Frecvente	convulsii, hiperchinezie, dizartrie, amnezie, tremor, insomnie, cefalee, senzații cum sunt parestezie, hipoestezie, tulburări de coordonare, nistagmus, reflexe crescute, scăzute sau absente
Mai puțin frecvente	hipokinezie, afectare mentală
Rare	pierdere a conștienței
Cu frecvență necunoscută	alte tulburări de mișcare (de exemplu: coreoatetoză, diskinezie, distonie)
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	tulburări de vedere cum sunt ambliopie, diplopie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	vertij
Cu frecvență necunoscută	tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	palpitații
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	hipertensiune arterială, vasodilatație
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	dispnee, bronșită, faringită, tuse, rinită
Rare	deprimare respiratorie
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Frecvente	vărsături, greață, anomalii dentare, gingivită, diaree, durere abdominală, dispepsie, constipație, uscăciune oro-faringiană, flatulență
Cu frecvență necunoscută	pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	hepatită, icter
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	edem facial, purpură cel mai adesea descrisă ca echimoze provocate de traumatisme fizice, erupții cutanate tranzitorii, prurit, acnee
Cu frecvență necunoscută	sindrom Stevens-Johnson, edem angioneurotic, eritem polimorf, alopecie, erupție cutanată cu eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct.4.4)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	artralgii, mialgii, dureri la nivelul spatelui, contracții musculare
Cu frecvență necunoscută	rabdomioliză, mioclonii
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	



Cu frecvență necunoscută	insuficiență renală acută, incontinență urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>	
Frecvente	impotență
Cu frecvență necunoscută	hipertrofie mamară, ginecomastie, disfuncție sexuală (inclusiv modificări ale libidoului, tulburări de ejaculare și anorgasmie)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem periferic, tulburări de mers, astenie, durere, stare generală de rău, sindrom cu simptomatologie asemănătoare gripei
Mai puțin frecvente	edem generalizat
Cu frecvență necunoscută	reacții de întrerupere (în special anxietate, insomnie, greață, dureri, transpirație), durere toracică. Au fost raportate morți subite inexplicabile pentru care nu a fost stabilită o relație cauzală cu tratamentul cu gabapentină.
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	leucopenie, creștere în greutate
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale enzimelor hepatice SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) și bilirubinei
Cu frecvență necunoscută	creșterea valorii creatin fosfokinazei
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Frecvente	leziuni accidentale, fracturi, escoriații
Mai puțin frecvente	căderi

În timpul tratamentului cu gabapentină au fost raportate cazuri de pancreatită acută. Relația de cauzalitate cu gabapentina este neclară (vezi pct. 4.4).

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă 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 doar în studiile clinice realizate la copii. În plus, în studiile clinice efectuate la copii, au fost raportate frecvent comportament agresiv și hiperkinezie.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

La supradoze de gabapentină de până la 49 grame nu a fost observată toxicitate acută, care poate pune viața în pericol. Simptomele de supradozaj includ amețeli, diplopie, vorbire neclară, somnolență, pierderea conștienței, letargie și diaree ușoară. În urma tratamentului de susținere a funcțiilor vitale, toți pacienții s-au recuperat complet. Absorbția redusă a gabapentinei la doze mari poate limita absorbția medicamentului în caz de supradozaj și, în consecință, poate reduce gradul de intoxicație.

Supradozele de gabapentină, în special în combinație cu alte medicamente deprimante ale SNC, pot duce la comă.

Deși gabapentina poate fi eliminată prin hemodializă, pe baza experienței anterioare s-a demonstrat faptul că, de obicei, aceasta nu este necesară. Totuși, hemodializa poate fi indicată la pacienții cu insuficiență renală severă.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03A X12.

Mecanism de acțiune

Gabapentina pătrunde rapid în creier și previne convulsiile în cazul unor modele de epilepsie la animale. Gabapentina nu prezintă afinitate pentru niciunul dintre receptorii GABAA sau GABAB și nu afectează metabolismul GABA. Nu se leagă de alți receptori ai neurotransmițătorilor cerebrali și nu interacționează cu canalele de sodiu. Gabapentina are o afinitate ridicată de legare la subunitatea  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) a canalelor de calciu voltaj dependente și se crede că legarea la subunitatea  $\alpha 2\delta$  ar putea fi implicată în efectele anticonvulsivante ale gabapentinei la animale. Testele de screening comprehensive nu sugerează nicio altă țintă a medicamentului, cu excepția  $\alpha 2\delta$ .

Dovezi din mai multe modele preclinice arată că activitatea farmacologică a gabapentinei ar putea fi mediată prin legarea la  $\alpha 2\delta$ , printr-o reducere a eliberării neurotransmițătorilor excitatori în regiuni ale sistemului nervos central. Această activitate ar putea să stea la baza efectului anticonvulsivant al gabapentinei. Relevanța acestor acțiuni ale gabapentinei asupra efectelor anticonvulsivante la oameni nu a fost încă stabilită.

Gabapentina a demonstrat eficacitate și în cazul mai multor modele preclinice de durere la animale. Se crede că legarea specifică a gabapentinei la subunitatea  $\alpha 2\delta$  provoacă o serie acțiuni care ar putea fi responsabile pentru activitatea analgezică la modelele animale. Activitățile analgezice ale gabapentinei pot apărea la nivelul coloanei vertebrale, precum și la nivelul centrilor superiori din creier prin interacțiuni cu căile descendente inhibitoare ale durerii. Relevanța acestor proprietăți preclinice în acțiunea clinică la oameni nu este cunoscută.

#### Eficacitate clinică și siguranță

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 ne semnificativă din punct de vedere statistic, de 50% a ratei de răspuns în favoarea gabapentinei, comparativ cu placebo. O analiză suplimentară retrospectivă a răspunsului la tratament, evaluat în funcție de vârstă, nu a evidențiat un efect semnificativ statistic al vârstei, fie ca variabilă continuă, fie intermitentă (grupe de vârstă 3-5 ani și 6-12 ani).

Datele acestei analize retrospective sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Răspuns (Ameliorare cu $\geq 50\%$ ) în funcție de tratament și vârsta populației PITM*			
Grupa de vârstă	Placebo	Gabapentină	Valoarea p
< 6 ani	4/21 (19,0%)	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 la medicația din studiu, care au prezentat convulsii evaluabile, timp de 28 zile, atât la momentul inițial cât și în timpul studiului dublu-orb.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime ale gabapentinei au fost atinse în decurs de 2-3 ore. Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția de doză absorbită) tinde să scadă pe măsură ce doza crește. Biodisponibilitatea absolută a unei capsule de 300 mg este de aproximativ 60%. Alimentele, incluzând dieta bogată în grăsimi, nu au efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii gabapentinei.

Farmacocinetica gabapentinei nu este influențată în urma administrării dozelor repetate. Deși, în studiile clinice, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei au fost cuprinse, în general, între 2 µg/ml și 20 µg/ml, astfel de concentrații nu au fost predictive pentru siguranță sau eficacitate. Parametrii farmacocinetici ai gabapentinei sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabelul 3

Parametrii farmacocinetici medii (% CV) la starea de echilibru, la fiecare interval de 8 ore după administrarea gabapentinei

Parametrul farmacocinetic	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Medie	%CV	Medie	%CV	Medie	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (ore)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (ore)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (0-8) µg•oră/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

t<sub>max</sub> = Timpul necesar pentru atingerea C<sub>max</sub>

T1/2 = Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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. Viteza de eliminare, clearance-ul plasmatic și clearance-ul renal al gabapentinei sunt direct proporționale cu clearance-ul creatininei.

Gabapentina este eliminată din plasmă prin hemodializă. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală compromisă sau în timpul ședințelor de hemodializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica gabapentinei la copii a fost evaluată la 50 de subiecți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 12 ani. În general, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la copiii > 5 ani sunt similare celor de la adulți, doza fiind exprimată în mg/kg.

Într-un studiu farmacocinetic la 24 de subiecți copii sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 48 de luni a fost observată o expunere aproximativ cu 30% mai mică (ASC), C<sub>max</sub> mai mică și clearance-ul mai mare pe greutate corporală în comparație cu datele disponibile raportate la copii mai mari de 5 ani.

#### Liniaritate/non-liniaritate

Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția absorbită din doză) scade proporțional cu creșterea dozei, ceea ce arată non-liniaritatea parametrilor farmacocinetici, care includ parametrii de biodisponibilitate (F), de exemplu: Ae%, CL/F, Vd/F. Profilul farmacocinetic de eliminare al gabapentinei (parametrii farmacocinetici care nu includ F, cum sunt Cl<sub>r</sub> și T<sub>1/2</sub>) este cel mai bine descris de parametrii farmacocinetici liniari. Concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la starea de echilibru pot fi predictibile pe baza datelor obținute după administrarea de doze unice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogeneză

Gabapentina a fost administrată prin intermediul alimentației la șoareci, în doze de 200, 600 și 2000 mg/kg și zi și la șobolani în doze de 250, 1000 și 2000 mg/kg și zi, timp de doi ani. Doar la șobolanii de sex masculin, la cea mai mare doză administrată, s-a evidențiat o creștere semnificativă statistic a incidenței tumorilor celulelor acinare pancreatice. În cazul administrării la șobolani a dozei de 2000 mg/kg și zi, valorile concentrațiilor plasmatice maxime ale substanței active sunt de 10 ori mai mari decât cele determinate la om, după administrarea unei doze de 3600 mg pe zi. Tumorile celulelor acinare pancreatice, observate la masculii de șobolan, prezintă un grad scăzut de malignitate, nu au afectat supraviețuirea, nu au metastazat și nu au invadat țesutul înconjurător și au fost similare celor observate în cadrul grupelor de control corespondente. De aceea, relevanța pe care o au aceste tumori ale celulelor acinare pancreatice pentru riscul carcinogen la om nu este clară.

#### Mutageneză

Gabapentina nu a demonstrat potențial genotoxic. *In vitro*, la testele standard utilizând culturi bacteriene sau celule de mamifere, gabapentina nu s-a dovedit a fi mutagenă. Gabapentina nu induce apariția aberațiilor cromozomiale structurale în celulele de mamifere *in vitro* și *in vivo* și nu a indus formarea micronucleilor în celulele de măduvă osoasă prelevată de la hamsteri.

#### Afectarea fertilității

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau funcției de reproducere la șobolani, în urma administrării de doze de până la 2000 mg/kg (de aproximativ cinci ori mai mari decât doza maximă zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală).

#### Teratogeneză

Gabapentina nu crește incidența malformațiilor congenitale la descendenții șoarecilor, șobolanilor sau iepurilor, comparativ cu grupurile de control, în urma administrării de doze de până la 50, 30 respectiv 25 de ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg administrată la om (de patru, cinci, respectiv opt ori decât doza maximă zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>).

La rozătoare, gabapentina induce întârzierea osificării craniului, vertebrelor, membrilor anterioare și posterioare, fenomen indicator pentru retardul creșterii fetoșilor. Aceste efecte au apărut în urma administrării orale în timpul organogenezei, la femelele de șoarece gestante, a dozelor de 1000 sau

3000 mg/kg și zi și a dozelor de 500, 1000 sau 2000 mg/kg la șobolani, înainte de, în timpul împerecherii și pe toată durata gestației. Aceste doze sunt de aproximativ 1-5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

Nu s-au observat efecte la femelele de șoarece gestante la care s-au administrat 500 mg/kg și zi (aproximativ ½ din doza zilnică administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>).

S-a observat o creștere a incidenței hidroureterului și/sau hidronefrozei la șobolanii la care s-a administrat o doză de 2000 mg/kg și zi -într-un studiu de toxicitate asupra fertilității și asupra funcției de reproducere, 1500 mg/kg și zi-într-un studiu de teratogenitate și la dozele de 500, 1000 și 2000 mg/kg și zi-într-un studiu privind expunerea peri-și postnatală). Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută, dar au fost asociate cu întârzierea dezvoltării feteșilor. Aceste doze sunt de aproximativ 1 până la 5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu de teratogenitate, realizat la iepuri, s-a observat o creștere a pierderilor fetală post-implantare, la doze de 60, 300 și 1500 mg/kg și zi, administrate în timpul organogenezei. Aceste doze sunt de aproximativ ¼ până la de 8 ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg, administrată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Gabaran 300 mg

*Conținutul capsulei*

Manitol (E 421)

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

*Învelișul capsulei:*

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Laurilsulfat de sodiu

Cerneală de imprimare TekPrint™SW-9008 - shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E 172), hidroxid de potasiu.

Gabaran 400 mg

*Conținutul capsulei*

Manitol (E 421)

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

*Învelișul capsulei*

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Laurilsulfat de sodiu

Cerneală de imprimare TekPrint™SW-9008 Black - shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E 172), hidroxid de potasiu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 capsule

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TERAPIA S.A.  
Str. Fabricii, Nr. 124, Cluj Napoca, Jud. Cluj, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9494/2016/01  
9495/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2016.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2018