

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symleptic, 600 mg, tabletki powlekane

Symleptic, 800 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 600 mg zawiera 600 mg gabapentyny (*Gabapentinum*).

Każda tabletki powlekana 800 mg zawiera 800 mg gabapentyny (*Gabapentinum*).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki powlekana Symleptic, 600 mg zawiera 0,64 mg lecytyny sojowej.

Jedna tabletki powlekana Symleptic, 800 mg zawiera 0,84 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Symleptic, tabletki powlekane 600 mg: białe tabletki w kształcie kapsułek z wytłoczonym logo (600) na jednej stronie.

Symleptic, tabletki powlekane 800 mg: białe tabletki w kształcie kapsułek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Padaczka

Gabapentyna wskazana jest jako lek uzupełniający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6. lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12. lat i starszej.

##### Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaści u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony do stosowania doustnego.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Dla wszystkich wskazań schemat stopniowego zwiększania dawki w celu rozpoczęcia leczenia przedstawiono w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się u dorosłych i młodzieży w wieku 12. lat i starszej. Wskazówki dotyczące dawkowania u dzieci poniżej 12. lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego punktu.

Tabela 1		
SCHEMAT STOPNIOWEGO ZWIĘKSZANIA DAWKI ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE		
Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3
300 mg raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę

### Zaprzestanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z bieżącą praktyką kliniczną, jeśli planuje się odstawienie gabapentyny należy to czynić stopniowo, co najmniej tydzień, niezależnie od wskazań.

### **Padaczka**

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności. Jeśli w ocenie klinicysty istnieje potrzeba zmniejszenia dawki, odstawienia leku lub zastąpienia go innym, należy to czynić stopniowo przez co najmniej tydzień.

#### *Dorośli i młodzież*

W badaniach klinicznych zakres skutecznych dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę, co 2–3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Najkrótszy czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym największy odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

#### *Dzieci w wieku 6 lat i starsze*

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągnana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez około trzy dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6. lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym największy odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

### **Obwodowy ból neuropatyczny**

#### *Dorośli*

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do największej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Najkrótszy czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent będzie wymagał podawania leku przez okres dłuższy niż 5 miesięcy, z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i potrzebę stosowania dalszego leczenia.

### **Pouczenie dotyczące wszystkich wskazań**

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., stopniowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać wolniej – stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

#### Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. lat)

U osób w podeszłym wieku może być wymagane dostosowanie dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe, astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Stosowanie leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. Gabapentyna może być stosowana zgodnie z następującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek:

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobową <sup>a</sup> (mg/dobę)
≥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> -600

<sup>a)</sup> Całkowita dawka dobową powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Redukcję dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 ml/min).

<sup>b)</sup> Należy podawać 300 mg co drugi dzień.

<sup>c)</sup> W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 7,5 ml/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 ml/min).

#### Stosowanie leku u pacjentów poddawanych hemodializie

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy.

W dniach pomiędzy hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy oprzeć na zaleceniach dotyczących dawkowania zawartych w Tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej, zaleca się podawanie 200 do 300 mg, po każdych 4 godzinach hemodializy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzechy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała zwiększenie ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększenia tego ryzyka w czasie stosowania gabapentyny.

Dlatego pacjenci powinni być poddani ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów związanych z myślami lub zachowaniami samobójczymi.

Jeśli w trakcie stosowania gabapentyny u pacjenta rozwinię się ostre zapalenie trzustki, powinno się rozważyć odstawienie gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Pomimo braku dowodów na występowanie napadów drgawkowych z odbicia po zastosowaniu gabapentyny, nagłe odstawienie leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z padaczką może wywołać stan padaczkowy (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, próby odstawienia dodatkowych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów opornych na terapię, leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny lek w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości. U niektórych pacjentów może je nawet nasilać. W związku z tym u pacjentów z napadami mieszanymi, w tym z napadami nieświadomości, gabapentynę należy stosować ostrożnie.

Nie przeprowadzono systematycznych badań zastosowania gabapentyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z bólem neuropatycznym pojawiały się senność, obrzęki obwodowe i osłabienie, które występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego badania kliniczne w tej grupie pacjentów nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych różnił się od profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozważyć względem możliwych zagrożeń.

### **Badania laboratoryjne**

Badania półilościowe oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym mogą wykazywać fałszywie dodatnie wyniki. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo od początku zastosować inną metodę.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), na 2 godziny przed podaniem 600 mg tabletki gabapentyny w kapsułce, podawano 60 mg morfiny w kapsułce o modyfikowanym uwalnianiu, wtedy średnia wartość AUC dla gabapentyny zwiększyła się o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.

Nie obserwowano interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym czy karbamazepiną.

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe jest podobna.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków neutralizujących sok żołądkowy zawierających glin i magnez, zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma, jak się uważa, większego znaczenia klinicznego.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

##### Ogólne zagrożenia związane z padaczką oraz generalnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych jest zwiększone 2 – 3 –krotnie. Do najczęściej odnotowywanych zalicza się: rozszczep podniebienia, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych aniżeli monoterapia, w związku z czym stosowanie monoterapii jest bardzo ważne. Należy udzielić specjalistycznej porady kobietom, u których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, lub kobietom w wieku rozrodczym. Konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy rozważyć jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę. Nie wolno nagle przerywać stosowania leków przeciwpadaczkowych, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. Rzadko obserwowano opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką. Nie można ustalić, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką u matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

##### Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gabapentyny nie powinno się stosować w okresie ciąży,

chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka ze względu na obecność padaczki oraz równoczesnego stosowania leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąży.

Gabapentyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, należy zachować ostrożność podczas podawania gabapentyny kobietom karmiącym piersią. Gabapentyna powinna być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w sposób oczywisty przeważają nad zagrożeniami.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wspomniane działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne w ruchu. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub zaraz po zwiększeniu dawki.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek uzupełniający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym, wymieniono razem w zestawieniu poniżej, według klasy i częstości ich występowania (bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1000$ )). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe reakcje zgłaszane w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu są włączone jako częstość: nie znana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych) napisane czcionką *italic* w zestawieniu poniżej.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

<b>Klasyfikacja narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Bardzo często: Często:	zakażenie wirusowe zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> Często: Nie znane:	leukopenia <i>matopłytkowość</i>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Niezbyt często:	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często:	jadłowstręt, wzmożone łaknienie

**Zaburzenia psychiczne**

Często:

wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia

Nie znane:

*omamy***Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często:

Często:

senność, zawroty głowy, ataksja drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy hypokinezja

Niezbędnie często:

Nie znane:

*inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetozą, dyskinezy, dystonia)***Zaburzenia oka**

Często:

zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Często:

zawroty głowy

Nie znane:

*szum uszny***Zaburzenia serca**

Niezbędnie często:

kołatanie serca

**Zaburzenia naczyniowe**

Często:

nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

**Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często:

duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Często:

wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia

Nie znane:

*zapalenie trzustki***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Nie znane:

*zapalenie wątroby, żółtaczka***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często:

obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik

Nie znane:

*zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie***Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Często:

ból stawów, ból mięśni, ból pleców, drżenie mięśni

Nie znane:

*drgawki kloniczne mięśni***Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nie znane:

*ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu*

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Często: niemoc płciowa  
Nie znane: *przerost piersi, ginekomastia*

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często: uczucie zmęczenia, gorączka  
Często: obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy  
Niezbędnie często: obrzęki uogólnione  
Nie znane: *objawy z odstawienia (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego z zastosowaniem gabapentyny.*

**Badania diagnostyczne**

Często: zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała  
Niezbędnie często: zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby (AST), (ALT) i bilirubiny  
Nie znane: *zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą*

**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Często: przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem gabapentyny jest niejasny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów hemodializowanych z powodu krańcowej niewydolności nerek, stwierdzano miopatie ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Ponadto w badaniach z udziałem dzieci często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy.

Lecytyna sojowa może bardzo rzadko powodować reakcje alergiczne.

## 4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu gabapentyny dawkami do 49 g nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, zamazana mowa, senność, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego leku podczas przedawkowania i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w kombinacji z innymi lekami (depresanty CNS) wpływającymi hamująco na centralny układ nerwowy, może spowodować śpiączkę.

Choć gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, w oparciu o dotychczasowe doświadczenia, postępowanie to nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek może być wskazane zastosowanie hemodializy.

Nie udało się ustalić dawki śmiertelnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg doustnie. Do objawów ostrej toksyczności u zwierząt zalicza się: ataksję, zaburzenia oddychania, opadanie powiek, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe

kod ATC: N03 AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.

Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neuroprzekaźnika GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych współdziałających z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Badania *in vitro*, w których wykorzystywano znakowaną gabapentynę, scharakteryzowały nowe peptydowe miejsca wiązania w tkance mózgowej szczura, między innymi w obrębie kory nowej i hipokampa, co może mieć związek z działaniem przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym gabapentyny i jej pochodnych strukturalnych. Miejsce wiązania gabapentyny zostało zidentyfikowane w obrębie podjednostki alfa2-delta kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.

Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi znanymi receptorami dla leków lub neuroprzekaźników, takimi jak receptor GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, benzodiazepinowy, dla glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparagianu.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie współdziała z kanałami sodowymi, w czym różni się od fenytoiny i karbamazepiny. W niektórych układach doświadczalnych *in vitro* gabapentyna częściowo osłabia reakcje na agonistę glutaminianu N-metylo-D-asparagian (NMDA), jednak tylko w stężeniach większych niż 100 μM, których w warunkach *in vivo* nie osiąga się. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neuroprzekaźników monoaminowych w warunkach *in vitro*. Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w niektórych obszarach mózgu w sposób podobny do walproinianu sodu, choć są to inne obszary. Znaczenie opisanych kierunków działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego pozostaje nieustalone. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu, zapobiegając napadom wywoływanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA oraz w genetycznych modelach padaczki.

Badanie kliniczne dotyczące leczenia uzupełniającego napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z placebo. Dodatkowe analizy post-hoc (po fakcie) odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku nie wykazały statystycznie istotnego wpływu wieku, ani jako zmiennej ciągłej, ani dychotomicznej (grupy wiekowe od 3 do 5 oraz od 6 do 12 lat).

Dane ze wspomnianych analiz post-hoc (po fakcie) podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź (≥ 50% popraw) w zależności od leczenia i wieku populacji MITT*			
Kategoria wiekowa	Placebo	Gabapentyna	Wartość - P
< 6 lat	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
od 6 do 12 lat	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „intent to treat”(ang. MITT – Modified Entent to Treat) została określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów prowadzone w ciągu 28 dni, zarówno w czasie fazy wstępnej, jak i fazy podwójnie ślepej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. Dostępność biologiczna gabapentyny (część wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta bogatotłuszczowa, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 µg/ml do 20 µg/ml, stężenia te nie miały wpływu na wyniki bezpieczeństwa czy skuteczności.

Parametry farmakokinetyczne podano w Tabeli 3.

Tabela 3. Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny w stanie stacjonarnym podczas stosowania leku co 8 godzin (%CV)

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	średnio	%CV	średnio	%CV	średnio	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (godz.)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t <sub>1/2</sub> (godz.)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae%(%)	brak danych	brak danych	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym

t<sub>max</sub> = czas do osiągnięcia C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> = okres półtrwania eliminacji

AUC (0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w stanie stacjonarnym w czasie od podania leku do 8 godzin po podaniu

Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania leku do 8 godzin po podaniu.

### Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litrów.

U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiągniętego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

### Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że organizm ludzki metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie leków.

### Wydalenie

Gabapentyna usuwana jest z organizmu przez nerki wyłącznie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio 5 – 7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek klirens gabapentyny z osocza jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens z osocza oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.

Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osobników w wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5. lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

#### Liniowość/nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (część wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametr dostępności biologicznej (F), np.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ . Farmakokinetyka procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład  $CLr$  i  $T_{1/2}$ ) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednokrotnego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamiennej wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy najwyższej dawce gabapentyny. Największe stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia leku w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości – nie wpływały na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

#### Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna była genotoksyczna. Nie wykazano mutagenności w standardowych oznaczeniach *in vitro* z użyciem komórek bakterii lub ssaków. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie powodowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

#### Zaburzenia płodności

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z płodnością czy rozrodczością, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotną największą dobową dawkę stosowaną u człowieka wyrażoną w  $mg/m^2$ ).

#### Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (które to dawki odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w  $mg/m^2$ ).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 500, 1000 lub 2000

mg/kg w okresie parzenia się oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

Działania teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>).

W badaniu płodności i ogólnej rozrodczości szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i(lub) wodonercza przy dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dobę, przy dawce wynoszącej 1500 mg/kg/dobę w badaniu teratologicznym oraz przy dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w badaniu perinatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te również odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

W badaniu teratologicznym na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania poronień po zagnieżdzeniu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Makrogol 4000

Skrobia kukurydziana żelowana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa

Guma ksantan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/aluminium

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SymPhar Sp. z o.o.  
ul. Włoska 1  
00-777 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

600 mg: 15119  
800 mg: 15120

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27/01/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27/01/2009

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki twarde 100 mg: twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 3) z białym, nieprzezroczystym korpusem i wieczkiem, wypełnione białym proszkiem.

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki twarde 300 mg: twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 1) z żółtym, nieprzezroczystym korpusem i wieczkiem, wypełnione białym proszkiem.

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki twarde 400 mg: twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 0) z pomarańczowym, nieprzezroczystym korpusem i wieczkiem, wypełnione białym proszkiem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Padaczka

Gabapentyna wskazana jest jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6. lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12. lat i starszych.

##### Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony do stosowania doustnego.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia opisano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się u dorosłych i młodzieży w wieku 12. lat i starszych. Instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci poniżej 12. lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego punktu.

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA NA POCZĄTKU LECZENIA		
Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3
300 mg raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę

## **Padaczka**

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności. Jeśli w ocenie klinicysty istnieje potrzeba zmniejszenia dawki, odstawienia leku lub zastąpienia go innym, należy to czynić stopniowo przez minimum tydzień.

### *Dorośli i młodzież*

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

### *Dzieci w wieku 6 lat i starsze*

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągnięta jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6. lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

## Obwodowy ból neuropatyczny

### *Dorośli*

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu, w badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent będzie

wymagał podawania leku przez okres dłuższy niż 5 miesięcy, z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i konieczność stosowania dalszego leczenia.

### **Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania**

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej – stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.

#### Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. lat)

U osób w podeszłym wieku może być konieczna modyfikacja dawki ze względu na pogarszającą się z wiekiem wydolność nerek (patrz Tabela 2). Senność, obrzęki obwodowe, astenia mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Stosowanie leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, mogą zostać wykorzystane kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobową <sup>a</sup> (mg/dobę)
≥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> -600

<sup>a)</sup> Całkowita dawka dobową powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Redukcję dawki stosuje się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 79 ml/min).

<sup>b)</sup> Należy podawać 300 mg co drugi dzień.

<sup>c)</sup> W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 7,5 ml/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 ml/min).

#### Stosowanie leku u pacjentów poddawanych hemodializie

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy. W dniach pomiędzy hemodializami nie powinno się podawać gabapentyny.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wielkość dawki podtrzymującej należy oprzeć na zaleceniach dotyczących dawkowania zawartych w Tabeli 2. Oprócz dawki podtrzymującej, zaleca się podawanie 200 do 300 mg, po każdych 4 godzinach hemodializy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała zwiększenie ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększenia tego ryzyka dla gabapentyny.

Dlatego pacjenci powinni być poddani ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem w trakcie leczenia. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów zdarzeń związanych z samobójstwem.

Jeśli w trakcie stosowania gabapentyny u pacjenta rozwinie się ostre zapalenie trzustki, powinno się rozważyć odstawienie gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Pomimo braku dowodów na występowanie napadów drgawkowych z odbicia po zastosowaniu gabapentyny, nagłe odstawienie leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z padaczką może wywołać stan padaczkowy (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, próby odstawienia dodatkowych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów opornych na terapię, leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny lek w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości. U niektórych pacjentów może je nawet nasilać. W związku z tym u pacjentów z napadami mieszanymi, w tym z napadami nieświadomości, gabapentynę należy stosować ostrożnie.

Nie przeprowadzono systematycznych badań z gabapentyną u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W jednym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów z bólem neuropatycznym senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego badania kliniczne w tej grupie nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych różnił się od profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń.

### **Badania laboratoryjne**

Podczas pólnościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo też oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), kiedy 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny uległa zwiększeniu o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.

Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym czy karbamazepiną.

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe jest podobna.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków neutralizujących sok żołądkowy zawierających glin i magnez, zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma jak się uważa większego znaczenia klinicznego.

## 4.6 Cięża i laktacja

### Zagrożenia związane z padaczką oraz generalnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

U potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe ryzyko wad wrodzonych jest 2 – 3 razy większe niż w populacji ogólnej. Do najczęściej występujących zalicza się: rozszczep podniebienia, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie może być związane z większym ryzykiem wad wrodzonych aniżeli monoterapia, w związku z czym stosowanie monoterapii jest bardzo ważne. Kobiety, co do których istnieje prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, lub kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego należy zrewidować. Nie wolno nagle odstawić leków przeciwpadaczkowych, gdyż spowodować to może przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. Opóźnienie rozwoju u dzieci urodzonych przez matki z padaczką obserwowano rzadko. Nie ustalono, czy opóźnienie rozwoju spowodowane jest czynnikami genetycznymi, społecznymi, padaczką u matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

### Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gabapentyny nie powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie stwierdzono, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka ze względu na obecność padaczki oraz równoczesnego stosowania leków przeciwpadaczkowych podczas każdej z opisywanych ciąż.

Gabapentyna wydzielana jest do mleka kobiecego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania tego leku kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentyna powinna być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w sposób oczywisty przeważają nad zagrożeniami.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Gabapentyna oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wspomniane działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne w ruchu. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub zaraz po zwiększeniu dawki.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej, według klasy i częstości ich występowania (bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1000$ )).

Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącej ciężkości tych działań.

### Zakażenia i infestacje

Bardzo częste:

zakażenie wirusowe

Częste:

zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częste:

leukopenia

Rzadkie:

małopłytkowość

### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadkie:

reakcje alergiczne (np. pokrzywka)

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste:

jadłowstręt, wzmożone łaknienie

### Zaburzenia psychiczne

Częste:

wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia

Rzadkie:

omamy

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częste:

senność, zawroty głowy, ataksja,

Częste:

drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy

Rzadkie:

zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)

### Zaburzenia oka

Częste:

zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

### Zaburzenia ucha i błędnika

Częste:

zawroty głowy

Rzadkie:

szum uszny

### Zaburzenia serca

Rzadkie:	kołatanie serca
<u>Zaburzenia naczyń</u>	
Częste:	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
<u>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Częste:	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa
<u>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</u>	
Częste:	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia
Rzadkie:	zapalenie trzustki
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Rzadkie:	zapalenie wątroby, żółtaczka
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Częste:	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Rzadkie:	zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</u>	
Częste:	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Częste:	nietrzymanie moczu
Rzadkie:	ostra niewydolność nerek,
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Częste:	niemoc płciowa
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Bardzo częste:	uczucie zmęczenia, gorączka
Częste:	obrzęki obwodowe lub uogólnione, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Rzadkie:	objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.
<u>Badania</u>	
Częste:	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała

Rzadkie: zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby

#### Urazy i zatrucia

Częste: przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem gabapentyny a tym powikłaniem jest jednak niejasny (patrz punkt 4.4).

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Dodatkowo w badaniach tych często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy.

### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu gabapentyny dawkami do 49 g nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, zamazana mowa, senność, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego leku podczas przedawkowania i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Choć gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, w oparciu o dotychczasowe doświadczenia, postępowanie to nie jest zwykle konieczne. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek zastosowanie hemodializy może być wskazane.

Nie udało się ustalić dawki letalnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg doustnie. Do objawów ostrej toksyczności u zwierząt zalicza się: ataksję, problemy z oddychaniem, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe

kod ATC: N03 AX12

Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany.

Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz proleków GABA. Badania *in vitro*, w których wykorzystywano znakowaną gabapentynę, scharakteryzowały nowe peptydowe miejsce wiązania w tkance mózgowej szczura, między innymi w obrębie kory nowej i hipokampa, co może mieć związek z działaniem przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym

gabapentyny i jej pochodnych strukturalnych. Miejsce wiązania gabapentyny zostało zidentyfikowane w obrębie podjednostki alfa2-delta kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.

Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi powszechnymi receptorami dla leków lub neurotransmiterów, takimi jak receptor GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, benzodiazepinowy, dla glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparaginianu.

W warunkach *in vitro* gabapentyna nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi, w czym różni się od fenytoiny i karbamazepiny. W niektórych układach doświadczalnych *in vitro* gabapentyna częściowo osłabia reakcje na agonistę glutaminianu N-metylo-D-asparaginian (NMDA), jednak tylko w stężeniach większych niż 100 μM, których w warunkach *in vivo* nie osiąga się. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów monoaminowych w warunkach *in vitro*. Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w kilku obszarach mózgu w sposób podobny do walproinianu sodu, choć w innych regionach. Znaczenie opisanych kierunków działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego pozostaje nieustalone. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu, zapobiegając napadom wywołanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA oraz w genetycznych modelach padaczki.

Badanie kliniczne dotyczące terapii dodanej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (po fakcie) odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku nie wykazały statystycznie istotnego wpływu wieku, ani jako zmiennej ciągłej, ani dychotomicznej (grupy wiekowe 3-5 oraz 6-12 lat).

Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* (po fakcie) podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź (≥ 50% Popraw) w zależności od Leczenia i Wiek Populacji MITT*			
Kategoria wiekowa	Placebo	Gabapentyna	Wartość - P
< 6 lat	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0.7362
od 6 do 12 lat	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0.5144

\*Zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „intent to treat”(MITT) została określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne w ciągu 28 dni, zarówno w czasie fazy wstępnej, jak i fazy podwójnie ślepej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta bogatotłuszczowa, miała klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu jej wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 µg/ml do 20 µg/ml, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w Tabeli 3.

Tabela 3

Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny w stanie stacjonarnym podczas stosowania leku co 8 godzin (%CV)

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	średnio	%CV	średnio	%CV	średnio	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t <sub>1/2</sub> (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	brak danych	brak danych	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym

t<sub>max</sub> = czas do osiągnięcia C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> = okres półtrwania eliminacji

AUC (0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w zależności od czasu dla okresu od podania leku do 8 godzin po podaniu

Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania leku do 8 godzin po podaniu.

### Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litrów.

U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiągniętego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

### Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że organizm ludzki metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie leków.

### Wydalanie

Gabapentyna usuwana jest z organizmu przez nerki wyłącznie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji gabapentyny nie zależy od dawki i wynosi średnio 5 – 7 godzin.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek klirens gabapentyny z osocza jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens z osocza oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.

Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osobników o rozpiętości wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5. lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała.

#### Liniowość/nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametr dostępności biologicznej (F), np.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ . Farmakokinetyka procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład  $CLr$  i  $t_{1/2}$ ) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat myszom i szczurom podawano gabapentynę z dietą. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienne wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy najwyższej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę 10-krotnie przekraczało stężenia leku w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości – nie wpływały na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

#### Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro*, opartych na komórkach bakterii lub ssaków, lek ten nie wykazywał działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

#### **Negatywny wpływ na płodność**

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność czy rozrodczość, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w  $mg/m^2$ ).

#### **Działanie teratogenne**

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (które to dawki odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w  $mg/m^2$ ).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 500, 1000 lub 2000 mg/kg przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

Działania teratogenne nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>).

W badaniu płodności i ogólnej rozrodczości szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i(lub) wodonercza przy dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dobę, przy dawce wynoszącej 1500 mg/kg/dobę w badaniu teratologicznym oraz przy dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w badaniu perinatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te również odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

W badaniu teratologicznym na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu po zagnieżdzeniu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki, 100 mg: laktoza bezwodna, skrobia kukurydziana, talk, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171).

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki, 300 mg: laktoza bezwodna, skrobia kukurydziana, talk, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Symleptic<sup>®</sup>, kapsułki, 400 mg: laktoza bezwodna, skrobia kukurydziana, talk, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25 °C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Al.

Wielkość opakowania: 100 kapsułek

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SymPhar Sp. z o.o.  
ul. Włoska 1  
00-777 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

100 mg: 15188

300 mg: 15189

400 mg: 15190

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03/03/2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/03/2009