

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symleptic, 100 mg, kapsułki twarde

Symleptic, 300 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symleptic, 100 mg

Jedna kapsułka twarda zawiera 100 mg gabapentyny (*Gabapentinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 22,5 mg.

Symleptic, 300 mg

Jedna kapsułka twarda zawiera 300 mg gabapentyny (*Gabapentinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 67,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

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

Symleptic, 300 mg: twarde kapsułki żelatynowe (wielkość 1) z żółtym, 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

Podanie doustne.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki 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 lekarza istnieje potrzeba zmniejszenia dawki, odstawienia produktu leczniczego lub zastąpienia go innym, należy to czynić stopniowo przez minimum tydzień.

Dorośli i młodzież

W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek gabapentyny 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 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 długotrwałych 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 osiągana 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 długookresowym 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 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów 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 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, można stosować kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobową ^a (mg/dobę)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -600

^a) 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).

^b) Należy podawać 300 mg co drugi dzień.

^c) 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 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 należy 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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano myśli i zachowania samobójcze u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza badań kontrolowanych placebo nad stosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka dla gabapentyny.

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem w trakcie leczenia, pacjentów należy ściśle obserwować. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować 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 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, u pacjentów opornych na terapię leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym, próby odstawienia dodatkowych leków przeciwpadaczkowych w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczną 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, niż 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 dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń.

Jednoczesne stosowanie z opioidami

Pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania opioidów należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego, jak senność, uspokojenie i depresja oddechowa. U pacjentów przyjmujących jednocześnie gabapentynę i morfinę może wystąpić zwiększenie stężenia gabapentyny. Należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub opioidów (patrz punkt 4.5).

Depresja oddechowa

Stosowanie gabapentyny wiąże się z występowaniem ciężkiej depresji oddechowej. Pacjenci z osłabioną czynnością oddechową, chorobą układu oddechowego lub chorobą neurologiczną, zaburzeniem czynności nerek, jednocześnie stosujący środki hamujące czynność OUN, oraz osoby w podeszłym wieku, mogą być bardziej narażeni na wystąpienie tego ciężkiego działania niepożądanego. U tych pacjentów może być konieczna modyfikacja dawki.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, w tym gabapentynę, stwierdzono występowanie ciężkich, zagrażających życiu układowych reakcji nadwrażliwości, takich jak osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.8).

Należy podkreślić, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, mogą występować nawet przy braku widocznej wysypki. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast zbadać pacjenta. Jeśli nie uda się potwierdzić innej etiologii tych objawów, należy przerwać podawanie gabapentyny.

Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne

Leczenie gabapentyną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku) u pacjentów w podeszłym wieku. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również przypadki utraty przytomności, splątania i zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Reakcje anafilaktyczne

Gabapentyna może powodować reakcje anafilaktyczne. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w zgłaszanych przypadkach obejmowały: trudności w oddychaniu, obrzęk warg, gardła i języka oraz niedociśnienie tętnicze (w nagłych przypadkach z koniecznością leczenia). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji odstawili gabapentynę i natychmiast skorzystali z pomocy medycznej.

Badania laboratoryjne

Podczas półilościowego oznaczania białka całkowitego w moczu testem paskowym możliwe jest uzyskiwanie fałszywie dodatnich wyników. Zaleca się zatem weryfikowanie dodatniego wyniku testu paskowego w oparciu o inne metody analityczne, jak: metoda biuretowa, turbidymetryczna lub metody wiązania barwników, albo od razu oznaczać białko inną metodą.

Sympleptic zawiera laktozę

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją doniesienia o depresji oddechowej i (lub) uspokojeniu polekowym związanymi ze stosowaniem gabapentyny i opioidów. Niektórzy autorzy uważają, że dotyczy to w szczególności skojarzenia gabapentyny i opioidów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), u których 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny zwiększała się o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować w poszukiwaniu 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 zobojętniających sok żołądkowy zawierających glin i magnez, zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku zobojętniającego.

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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zagrożenia związane z padaczką oraz ogólnie 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 wad zalicza się: rozszczep podniebienia, wady wrodzone układu krążenia oraz wady rozwojowe cewy nerwowej. Jednoczesne przyjmowanie kilku leków przeciwpadaczkowych może być związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych aniżeli monoterapia, dlatego bardzo ważne jest stosowanie monoterapii. 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 powtórnie rozpatrzyć. 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

Ciąża

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 należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych 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, zgodnie z klasyfikacją i częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych badań) i wyróżniono kursywą poniżej.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	zakażenie wirusowe
Często:	zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	leukopenia
Częstość nieznana:	<i>małopłytkowość</i>

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Częstość nieznana:	<i>zespół nadwrażliwości, reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, reakcje anafilaktyczne</i>

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:	jadłowstręt, wzmożone łaknienie
Niezbyt często:	hiperglikemia (występująca najczęściej u pacjentów z cukrzycą)
Rzadko:	hipoglikemia (występująca najczęściej u pacjentów z cukrzycą)
Częstość nieznana:	<i>hiponatremia</i>

Zaburzenia psychiczne

Często:	wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Niezbyt często:	pobudzenie
Częstość nieznana:	<i>omamy</i>

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	senność, zawroty głowy, ataksja
Często:	drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje czy niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
Niezbyt często:	zmniejszona ruchliwość, upośledzenie umysłowe
Rzadko:	utrata przytomności

Częstość nieznana: *inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia)*

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Częstość nieznana: *szum uszny*

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Rzadko: depresja oddechowa

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

Niezbyt często: dysfagia

Częstość nieznana: *zapalenie trzustki*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: *zapalenie wątroby, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Częstość nieznana: *zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni

Częstość nieznana: *rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: *ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: impotencja

Częstość nieznana: *hipertrofia 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

Niezbyt często: obrzęki uogólnione, upadki

Częstość nieznana: *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.

Badania diagnostyczne

Często:	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbyst często:	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny
Częstość nieznana:	<i>zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: 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).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej.

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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, niewyraźna mowa, senność, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po dużych dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może powodować śpiączkę.

Mimo że gabapentynę można usunąć z organizmu przez hemodializę, to 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 dawek tak dużych jak 8000 mg/kg mc. doustnie. Do objawów ostrej toksyczności u zwierząt zalicza się: ataksję, zaburzenia oddychania, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03 AX12

Mechanizm działania

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 wychwyty 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.

Działanie farmakodynamiczne

Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi powszechnymi receptorami dla leków lub neurotransmiterów, takimi jak receptor GABA_A, GABA_B, benzodiazepinowy, dla glutaminianu, glicyny czy N-metylo-D-asparaginianu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 nie osiąga się w warunkach *in vivo*. 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.

Dzieci i młodzież

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 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 „*modified intent to treat*” (MITT) została określona jako ogół pacjentów zrandomizowanych 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, miało klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Na farmakokinetykę gabapentyny nie ma wpływu wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenia gabapentyny w osoczu wahały 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 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 _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t _{1/2} (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_{max} = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym

t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}

t_{1/2} = okres półtrwania eliminacji

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

Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania produktu leczniczego 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.

Eliminacja

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 w wieku

powyżej 5 lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki produktu leczniczego w mg na kilogram masy ciała.

W badaniu farmakokinetyki, przeprowadzonym u 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 miesiąca do 48 miesięcy, stwierdzono ekspozycję (AUC) mniejszą o około 30%, mniejsze stężenie C_{max} i zwiększony klirens w przeliczeniu na masę ciała, w porównaniu do dostępnych danych, zgłaszanych dla dzieci w wieku powyżej 5 lat.

Liniowość lub 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 znamieny 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 przekraczało 10-krotnie stężenia występujące 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, by gabapentyna posiadała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro* opartych na komórkach bakterii lub ssaków, gabapentyna nie wykazywała działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków w warunkach *in vitro* ani *in vivo*, oraz nie indukowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

Negatywny wpływ na płodność

Nie obserwowano działań niepożądanych, dotyczących płodności czy rozrodczości u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka, wyrażoną w mg/m²).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z grupą kontrolną u potomstwa myszy, szczurów i królików, w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (dawki te odpowiadały czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka, wyrażonej w mg/m²).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, gdy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz gdy 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/m².

Działania teratogenne nie stwierdzono u potomstwa ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg/dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka, wyrażonej w mg/m²).

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 prenatalnym 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/m².

W badaniu teratogenności na królikach przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych w okresie organogenezy, występowała zwiększona częstość utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około 1/4 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg, w przeliczeniu na mg/m².

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Symleptic, kapsułki twarde, 100 mg:

Laktoza bezwodna

Skrobia kukurydziana

Talk

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Symleptic, kapsułki twarde, 300 mg:

Laktoza bezwodna

Skrobia kukurydziana

Talk

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowania: 100 kapsułek twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symleptic, 100 mg: Pozwolenie nr 15188
Symleptic, 300 mg: Pozwolenie nr 15189

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.03.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.04 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/04/2019