

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gabagamma 100 mg capsule

Gabagamma 300 mg capsule

Gabagamma 400 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gabagamma 100 mg

Fiecare capsulă conține gabapentină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 22,5 mg.

Gabagamma 300 mg

Fiecare capsulă conține gabapentină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 67,5 mg.

Gabagamma 400 mg

Fiecare capsulă conține gabapentină 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Gabagamma 100 mg sunt capsule gelatinoase tari nr. 3, cu corp și cap de culoare alb opac, conținând pulbere de culoare albă.

Gabagamma 300 mg sunt capsule gelatinoase tari nr. 1, cu corp și cap de culoare galben opac, conținând pulbere de culoare albă.

Gabagamma 400 mg sunt capsule gelatinoase tari nr. 0, cu corp și cap de culoare portocaliu opac, conținând pulbere de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Epilepsie

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

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

##### Tratamentul durerii neuropate periferice

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

Tabelul 1 SCHEMĂ TERAPEUTICĂ - STABILIREA TREPTATĂ A DOZEI INIȚIALE		
Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
300 mg odată pe zi	300 mg de două ori pe zi	300 mg de trei ori pe zi

### Întreruperea tratamentului cu gabapentină

În concordanță cu practicile clinice curente, dacă tratamentul cu gabapentină trebuie să fie întrerupt, se recomandă ca acest lucru să se facă treptat pe durata unei perioade de minimum o săptămână, indiferent de indicație.

### Epilepsia

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

### Adulți și adolescenți

În studiile clinice, dozele eficiente au fost cuprinse între 900 și 3600 mg pe zi. Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum a fost descris în Tabelul 1 sau prin administrarea a 300 mg de trei ori pe zi (TID) în Ziua 1. Ulterior, pe baza răspunsului individual al pacientului și a tolerabilității acestuia, doza poate fi mărită în continuare cu 300 mg pe zi la intervale de 2-3 zile până la doza maximă de 3600 mg pe zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină. Timpul minim necesar pentru atingerea dozei de 1800 mg pe zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg pe zi este de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi este de 3 săptămâni în total. În cadrul studiilor clinice deschise, de lungă durată, au fost bine tolerate doze de până la 4800 mg pe zi.

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

### Copii cu vârsta peste 6 ani

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

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

### Durerea din neuropatia periferică

#### Adulți

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

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

#### Recomandare pentru toate indicațiile terapeutice

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

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

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

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

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

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

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

<sup>b</sup> A se administra în doză de 300 mg, la intervale de două zile.

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

#### Utilizarea la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă

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

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

#### Mod de administrare

Administrare orală.

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

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Urticarie medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

La pacienții care au luat medicamente antiepileptice, inclusiv gabapentină, s-au raportat reacții sistemice de hipersensibilitate severe, amenințătoare de viață, cum este urticaria medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.8).

Este important de remarcat faptul că manifestările inițiale de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția nu este evidentă. În acest caz gabapentina trebuie întreruptă dacă nu se poate stabili o etiologie alternativă pentru aceste semne sau simptome.

#### Anafilaxie

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

#### Ideație și comportament suicidar

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

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

#### Pancreatită acută

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

#### Convulsii

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

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

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

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

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

#### Utilizarea concomitentă cu opioide și alte deprimante ale SNC

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

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

#### Deprimare respiratorie

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

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

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

#### Utilizarea la copii și adolescenți

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

#### Abuz și dependență

S-au raportat cazuri de abuz și dependență în baza de date post-marketing.

Pacienții trebuie evaluați atent pentru antecedente de abuz de medicamente și observați pentru semne de abuz de gabapentină, cum sunt comportament de consumator de droguri, creșterea dozei, dezvoltarea toleranței.

#### Teste de laborator

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

#### Excipienți cu efect cunoscut

Gabagamma conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

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

Într-un studiu clinic realizat la voluntari sănătoși (N=12), administrarea unei capsule cu eliberare controlată care conține 60 mg morfină cu 2 ore înainte de administrarea unui comprimat de 600 mg gabapentină, a determinat creșterea ASC medii a gabapentinei cu 44%, comparativ cu administrarea

gabapentinei fără morfină. Prin urmare, pacienții care necesită tratament concomitent cu opioide trebuie să fie atent monitorizați privind apariția semnelor de deprimare a SNC, cum ar fi somnolența, iar doza de gabapentină sau de morfină trebuie redusă corespunzător.

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

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

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

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

Eliminarea renală de gabapentină nu este alterată de probenecid.

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

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

##### Sarcina

##### Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

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

##### Riscul legat de gabapentină

Gabapentina traversează placenta umană.

Nu există date sau există o cantitate limitată de date despre utilizarea gabapentinei la gravide.

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

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

##### Alăptarea

Gabapentina se excretă în laptele uman. Deoarece nu se cunosc efectele gabapentinei asupra sugarului alăptat, administrarea acesteia la mamele care alăptează se face cu prudență.

Gabapentina se administrează femeilor care alăptează doar dacă beneficiul terapeutic la mamă depășește clar riscul potențial la sugar.

##### Fertilitatea

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

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

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

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

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

Sistemele și aparatele organismului	Reacții adverse la medicament
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Infecții virale
Frecvente	pneumonie, infecție respiratorie, infecție urinară, infecție, otită medie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	leucopenie
Cu frecvență necunoscută	<i>trombocitopenie</i>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	reacții alergice (de exemplu urticarie)
Cu frecvență necunoscută	<i>sindrom de hipersensibilitate, o reacție sistemică cu prezentare variată incluzând febră, urticarie, hepatită, limfadenopatie, eozinofilie și uneori alte semne și simptome, anafilaxie (vezi pct. 4.4)</i>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	anorexie, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	hiperglicemie (observată cel mai adesea la pacienții cu diabet zaharat)
Rare	hipoglicemie (observată cel mai adesea la pacienții cu diabet zaharat)
Cu frecvență necunoscută	<i>hiponatremie</i>
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, gândire anormală
Mai puțin frecvente	agitație
Cu frecvență necunoscută	<i>halucinații, ideație suicidară</i>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	somnolență, amețeli, ataxie
Frecvente	convulsii, hiperkinezie, dizartrie, amnezie, tremor, insomnie, cefalee, senzații de parestezie, hipoestezie, tulburări de coordonare, nistagmus, reflexe crescute, scăzute sau absente

Mai puțin frecvente	hipokinezie, deficiență mintală
Rare	pierderea conștienței
Cu frecvență necunoscută	<i>alte tulburări de mișcare (de exemplu choreoatetoză, dischinezie, distonie)</i>
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	tulburări de vedere cum sunt ambliopia, diplopia
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	vertij
Cu frecvență necunoscută	<i>tinitus</i>
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	palpitații
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	hipertensiune arterială, vasodilatație
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	dispnee, bronșită, faringită, tuse, rinită
Rare	deprimare respiratorie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	vărsături, greață, afecțiuni dentare, gingivită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, constipație, gât și gură uscate, flatulență
Mai puțin frecvente	disfagie
Cu frecvență necunoscută	<i>pancreatită</i>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	<i>hepatită, icter</i>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	edem facial, purpură cel mai adesea descrisă ca echimoze provocate de traumatisme fizice, erupții cutanate tranzitorii, prurit, acnee
Cu frecvență necunoscută	<i>sindrom Stevens-Johnson, edem angioneurotic, eritem polimorf, alopecie, erupție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (vezi pct. 4.4)</i>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	artralgie, mialgie, dorsalgii, contracții musculare
Cu frecvență necunoscută	<i>rabdomioliză, mioclonie</i>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Cu frecvență necunoscută	<i>insuficiență renală acută, incontinență urinară</i>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente	impotență
Cu frecvență necunoscută	<i>hipertrofie a sânului, ginecomastie, disfuncție sexuală (inclusiv modificări ale libidoului, tulburări de ejaculare și anorgasmie)</i>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem periferic, mers anormal, astenie, durere, stare generală de rău, sindrom cu simptomatologie asemănătoare gripei
Mai puțin frecvente	edem generalizat
Cu frecvență necunoscută	<i>reacții de întrerupere (în special anxietate, insomnie, greață, dureri, transpirație), dureri toracice. Au fost raportate morți subite inexplicabile pentru care nu a fost stabilită o relație cauzală cu tratamentul cu gabapentină.</i>
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	scădere a numărului leucocitelor (numărătoarea celulelor albe), creștere în greutate
Mai puțin frecvente	creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice SGOT (AST), SGPT (ALT) și ale bilirubinei
Cu frecvență necunoscută	<i>creșterea creatin-fosfokinazei din sânge</i>
<b>Leziuni și intoxicații</b>	
Frecvente	leziuni accidentale, fracturi, escoriații
Mai puțin frecvente	cădere



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

La pacienții hemodializați, din cauza insuficienței renale în stadiul terminal, a fost raportată miopia cu valori crescute de creatinkinază.

Infecțiile tractului respirator, otita medie, convulsiile și bronșita au fost raportate doar în cazul studiilor clinice efectuate la copii. În plus, în studiile clinice efectuate la copii, au fost raportate frecvent comportament agresiv și hiperkinezie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

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

Supradozele de gabapentină, în special în asociere cu alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central, pot determina coma.

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

Doza orală letală de gabapentină nu a fost identificată la șoarecii și șobolanii la care s-au administrat doze mari de 8000 mg/kg. Semnele de intoxicație acută la animale au inclus ataxia, dificultăți de respirație, ptoza, hipoactivitatea sau hiperexcitabilitatea.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03AX12.

#### Mecanismul de acțiune

Gabapentina intră cu ușurință în creier și previne convulsiile la o serie de modele animale de epilepsie. Gabapentina nu are afinitate nici pentru receptorul GABA<sub>A</sub> sau GABA<sub>B</sub> și nu modifică metabolismul GABA. Nu se leagă de alți neurotransmițători ai creierului și nu interacționează cu canalele de sodiu. Gabapentina se leagă cu afinitate mare de subunitatea alfa<sub>2</sub>-delta a canalelor de calciu voltaj-dependente și se presupune că legarea la subunitatea alfa<sub>2</sub>-delta poate fi implicată în efectele anti-convulsivante ale gabapentinei la animale. Screening-ul pe panou larg nu sugerează alte ținte de droguri în afară de alfa<sub>2</sub>-delta.

Dovezile de mai multe modele preclinice informează că activitatea farmacologică a gabapentinei poate fi mediată prin legarea de alfa<sub>2</sub>-delta printr-o reducere a eliberării neurotransmițătorilor excitatori în regiunile sistemului nervos central. O astfel de activitate poate sta la baza activității anti-convulsivante a gabapentinei. Relevanța acestor acțiuni ale gabapentinei pentru efectele anti-convulsivante la om rămâne de stabilit.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic privind tratamentul adjuvant al convulsiilor parțiale, la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani, a evidențiat o diferență numerică, dar nesemnificativă din punct de vedere statistic, de 50% a ratei de răspuns în favoarea gabapentinei, comparativ cu placebo. O analiză suplimentară retrospectivă a răspunsului la tratament, evaluat în funcție de vârstă, nu a evidențiat un efect semnificativ statistic al vârstei, fie ca variabilă continuă, fie intermitentă (grupe de vârstă 3-5 ani și 6-12 ani).

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

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

\* Populația în intenție de tratament modificată a fost definită ca toți pacienții randomizați la medicația din studiu, care au prezentat convulsii evaluabile, timp de 28 zile, atât la momentul inițial cât și în timpul studiului dublu-orb.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbția

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

Farmacocinetica gabapentinei nu este influențată în urma administrării dozelor repetate. Deși în studiile clinice concentrațiile plasmatice de gabapentină au fost, în general, cuprinse între 2 micrograme/ml și 20 micrograme /ml, astfel de concentrații nu au fost predictive pentru siguranță sau eficacitate.

Parametrii farmacocinetici sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabel 3 Parametrii farmacocinetici medii (% CV) la starea de echilibru, la intervale de 8 ore după administrarea gabapentinei

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

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

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

$t_{1/2}$  = timpul de înjumătățire plasmatică ASC(0-8) = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei

ASC<sub>(0-8)</sub> = zona la starea de echilibru sub curba concentrației plasmatice-timp de la ora 0 la 8 ore după administrare

Ae% = procentul din doza excretată nemodificată în urină de la momentul 0 până la 8 ore după administrarea dozei

NA = Nu este disponibil

### Distribuția

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

### Metabolizarea

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

### Eliminarea

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

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

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

Farmacocinetica gabapentinei la copii a fost evaluată la 50 de subiecți cu vârste cuprinse între o lună și 12 ani. În general, concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la copii > 5 ani sunt similare celor de la adulți, doza fiind calculată în mg/kg.

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

### Liniaritate/ne-liniaritate

Biodisponibilitatea gabapentinei (proporția absorbită din doză) scade proporțional cu creșterea dozei, ceea ce arată non-liniaritatea parametrilor farmacocinetici, care includ parametrii de biodisponibilitate (F), de exemplu:  $Ae\%$ ,  $Cl_{IF}$ ,  $Vd/F$ . Profilul farmacocinetic de eliminare al gabapentinei (parametrii farmacocinetici care nu includ F, cum sunt  $Cl_r$  și  $t_{1/2}$ ) este cel mai bine descris de parametrii farmacocinetici liniari. Concentrațiile plasmatice ale gabapentinei la starea de echilibru sunt predictibili pe baza datelor obținute după administrarea de doze unice.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Carcinogeneza

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

### Mutogeneza

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

### Afectarea fertilității

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

### Teratogeneza

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

La rozătoare, gabapentina induce întârzierea osificării craniului, vertebrelor, membrilor anterioare și posterioare, fenomen indicator pentru retardul creșterii fetoșilor. Aceste efecte au apărut în urma administrării orale în timpul organogenezei, la femelele de șoarece gestante, a dozelor de 1000 sau 3000 mg/kg și zi și a dozelor de 500, 1000 sau 2000 mg/kg la șobolani, înainte de, în timpul împerecherii și pe toată durata gestației. Aceste doze sunt de aproximativ 1-5 ori mai mari decât doza de 3600 mg administrată la om, calculată în mg/m<sup>2</sup>.

Nu s-au observat efecte la femelele de șoarece gestante la care s-au administrat 500 mg/kg și zi (aproximativ 1/2 din doza zilnică administrată la om, calculată în mg/m<sup>2</sup>).

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

Într-un studiu de teratogenitate, realizat la iepuri, s-a observat o creștere a pierderilor fetală post-implantare, la doze de 60, 300 și 1500 mg/kg și zi, administrate în timpul organogenezei. Aceste doze sunt de aproximativ 1/4 până la de 8 ori mai mari decât doza zilnică de 3600 mg, administrată la om, calculată în mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Gabagamma 100 mg  
Conținutul capsulei  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Talc

Capsula  
Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)

Gabagamma 300 mg  
Conținutul capsulei  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Talc

Capsula  
Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)

Gabagamma 400 mg  
Conținutul capsulei  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Talc

Capsula  
Gelatină  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Gabagamma 100 mg

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

Cutie cu 10 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule.

Gabagamma 300 mg

Gabagamma 400 mg

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule.

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

Cutie cu 10 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen  
Germania

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gabagamma 100 mg

11849/2019/01-02

Gabagamma 300 mg

11850/2019/01-02-03

Gabagamma 400 mg

11851/2019/01-02-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023