

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.) **GABENTAL** (*Gabapentin*)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ GABENTAL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε σκληρό καψάκιο των 300 mg περιέχει 300 mg gabapentin.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 400 mg περιέχει 400 mg gabapentin.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, σκληρά

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Επιληψία.

Η Gabapentin ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων με και χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1).

Η Gabapentin ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων με και χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου

Η Gabapentin ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου όπως είναι η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και η μεθερπητική νευραλγία σε ενήλικες.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

^a Η Από του στόματος χρήση.

συν

ολικ Η gabapentin μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και το καψάκιο ή το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με επαρκή πρόσληψη υγρών (π.χ. ένα ποτήρι νερό).

ή

ημε Στον Πίνακα 1 περιγράφεται ένα πρόγραμμα τιτλοποίησης για την έναρξη της θεραπείας για όλες τις ενδείξεις, που συνιστάται για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω. Οδηγίες δοσολογίας για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών παρέχονται υπό ξεχωριστή υποκεφαλίδα πιο κάτω σε αυτήν την παράγραφο.

ρήσι

α Πίνακας 1

δόσ

η ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ - ΑΡΧΙΚΗ ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ

πρέ

πει Ημέρα 1

να Ημέρα 2

χορ Ημέρα3

ηγεί

ται 300 mg άπαξ ημερησίως

σε

τρι

ς

διηρ

ημέ 300 mg δύο φορές ημερησίως
νες 300 mg τρεις φορές ημερησίως

δόσ
εις
(ΤΙ

Διακοπή της gabapentin

D). Σύμφωνα με τη τρέχουσα κλινική πρακτική, εάν η gabapentin πρέπει να διακοπεί συνιστάται αυτό να γίνεται σταδιακά και σε χρονικό διάστημα μίας τουλάχιστον εβδομάδας, ανεξάρτητα από την ένδειξη.

Μει
ωμέ
νες
δοσ

Επιληψία

Η επιληψία τυπικά απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία. Η δοσολογία καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό βάσει της ατομικής ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας.

γίες
είνα

Ενήλικες και έφηβοι

ι για ασθ
ενεί
ς με
νεφ
ρική
δυσ
λειτ
ουρ
γία
(κάθ
αρσ
η
κρε
ατιν
ίνης
< 79
ml/λ
επτό
)
β Για
χορ
ήγη
ση
ως
300
mg
κάθ
ε

Σε κλινικές δοκιμές, η αποτελεσματική δοσολογία κυμαίνονταν από 900 ως 3600mg/ημέρα. Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει με τιτλοποίηση της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή με τη χορήγηση 300mg τρεις φορές ημερησίως (TID) την Ημέρα 1. Μετέπειτα, βάσει της ατομικής απόκρισης και ανεκτικότητας, η δόση μπορεί περαιτέρω να αυξηθεί με προσαυξήσεις των 300mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες μέχρι τη μέγιστη δόση των 3600mg/ημέρα. Βραδύτερη τιτλοποίηση της δοσολογίας της gabapentin μπορεί να είναι κατάλληλη για μεμονωμένους ασθενείς. Ο ελάχιστος χρόνος για την επίτευξη της δόσης των 1800mg/ημέρα είναι η μία εβδομάδα, για την επίτευξη της δόσης των 2400mg/ημέρα είναι συνολικά οι 2 εβδομάδες, και για την επίτευξη της δόσης των 3600mg/ημέρα είναι συνολικά οι 3 εβδομάδες. Δόσεις ως και 4800mg/ημέρα έχουν γίνει καλά ανεκτές σε μακρόχρονες ανοικτές κλινικές μελέτες. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρείται σε τρεις δόσεις και το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες για την αποφυγή εμφάνισης των σπασμών.

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω

Η αρχική δόση πρέπει να κυμαίνεται από 10 ως 15mg/kg/ημέρα και η αποτελεσματική δόση επιτυγχάνεται με ανιούσα τιτλοποίηση κατά τη διάρκεια περιόδου περίπου τριών ημερών. Η αποτελεσματική δόση της gabapentin σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα είναι 25 ως 35mg/kg/ημέρα. Δόσεις ως 50mg/kg/ημέρα έχουν γίνει καλά ανεκτές σε μία μακροχρόνια κλινική μελέτη. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρείται σε τρεις δόσεις και το μέγιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων δε πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες.

Δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της gabapentin στο πλάσμα για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με gabapentin. Ακόμα, η gabapentin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα χωρίς ανησυχία για τυχόν μεταβολή το) συγκεντρώσεων της gabapentin στο πλάσμα ή των συγκεντρώσεων των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Περιφερικός νευροπαθητικός πόνος

Ενήλικες

ρα. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με τιτλοποίηση της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.
γ Για
ασθ
ενεί
ς με
κάθ
αρσ
η

Εναλλακτικά η αρχική δόση είναι 900mg/ημέρα χορηγούμενη σε τρεις διηρημένες ίσες δόσεις. Μετέπειτα, βάσει της απόκρισης και ανεκτικότητας του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με προσαυξήσεις των 300mg/ημέρα κάθε 2-3 ημέρες μέχρι τη μέγιστη δόση των 3600mg/ημέρα. Βραδύτερη τιτλοποίηση δόσης της gabapentin μπορεί να είναι κατάλληλη για μεμονωμένους ασθενείς. Ο ελάχιστος χρόνος για την χορήγηση δόσης 1800mg/ημέρα είναι μία εβδομάδα, για την χορήγηση δόσης 2400mg/ημέρα είναι συνολικά 2 εβδομάδες, και για την δόση των 3600mg/ημέρα είναι συνολικά 3 εβδομάδες.

κρε
ατιν
ίνης
<15
ml/λ
επτό
, η
ημε
ρησί
α
δόσ
η
πρέ
πει
να
μειω
θεί
σε
ανα
λογί
α με
την
κάθ
αρσ
η
κρε
ατιν
ίνης
(π.χ.
.ασθ
ενεί
ς με
κάθ
αρσ
η
κρε
ατιν
ίνης
των
7,5
ml/λ
επτό
πρέ
πει
να
λαμ
βάν
ουν
το
μισό
της
ημε

Στην θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου όπως η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και η μεθερπητική νευραλγία, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν ελεγχθεί σε κλινικές μελέτες για περιόδους θεραπείας μεγαλύτερες των 5 μηνών. Αν ένας ασθενής χρειάζεται να λαμβάνει φάρμακο για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου για διάστημα μεγαλύτερο από 5 μήνες, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει την κλινική κατάσταση του ασθενούς και να καθορίσει την ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία.

Οδηγία για όλες τις ενδείξεις

Σε ασθενείς με πτωχή γενική υγεία, δηλαδή χαμηλό σωματικό βάρος, μετά από μεταμόσχευση οργάνου κ.τ.λ., η δόση πρέπει να τιτλοποιείται βραδύτερα, είτε με τη χρήση των μικρότερων περιεκτικότητων είτε με μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των αυξήσεων της δόσης.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας λόγω της μειούμενης νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλέπε Πίνακα 2). Η υπνηλία, το περιφερικό οίδημα και η εξασθένιση μπορεί να είναι πιο συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Η gabapentin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Πίνακας 2

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ GABAPENTIN ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/λεπτό)

Συνολική Ημερήσια Δόση ^α(mg/ημέρα)

≥80

900-3600

50-79

600-1800

30-49

300-900

15-29

150^β-600

<15^γ

150^β-300

ρήσι
ας
δόσ
ης
που
λαμ
βάν
ουν
οι
ασθ
ενεί
ς με
κάθ
αρσ
η
κρε
ατιν
ίνης
15m
l/λε
πτό)

.
Χρή
ση
σε
ασθ
ενεί
ς
που
υπο
βάλ
λονται
αι
σε
αιμο
διύλ
ιση
Για
ασθ
ενεί
ς με
ανο
υρία
που
υπο
βάλ
λονται
αι
σε
αιμο
διύλ
ιση

και
στο
υς
οποί
ους
ποτέ
πριν
δεν
είχε
χορ
ηγη
θεί
gaba
pent
in,
συνι
στάτ
αι η
χορ
ήγη
ση
δόσ
ης
εφό
δου
300
ως
400
mg,
έπει
τα
200
έως
300
mg
gaba
pent
in
μετά
από
κάθ
ε 4-
ωρη
αιμο
διύλ
ιση.
Σε
ημέ
ρες
που
δεν
γίνε
ται

αιμο
διύλ
ιση,
δεν
πρέ
πει
να
γίνε
ται
θερ
απεί
α με
gaba
pent
in.

Σε
ασθ
ενεί
ς με
νεφ
ρική
δυσ
λειτ
ουρ
γία
που
υπο
βάλ
λοντ
αι
σε
αιμο
διύλ
ιση,
η
δόσ
η
συντ
ήρη
σης
gaba
pent
in
πρέ
πει
να
βασί
ζετα
ι
στις
συσ
τάσε

ισ
δοσ
ολο
γίας
που
παρ
ατίθ
εντα
ι
στο
ν
Πίν
ακα
2.
Εκτ
ός
από
τη
δόσ
η
συντ
ήρη
σης,
συνι
στάτ
αι
μια
επιπ
ρόσ
θετη
δόσ
η
200
έως
300
mg
μετά
από
κάθ
ε 4-
ωρη
θερ
απεί
α
αιμο
διύλ
ισης
.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει οξεία παγκρεατίτιδα υπό θεραπεία με gabapentin, πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της gabapentin (βλέπε παράγραφο 4.8).

Παρ' ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για επανεμφάνιση των κρίσεων με την gabapentin, απότομη διακοπή της χορήγησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε επιληπτικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση status epilepticus (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, μερικοί ασθενείς μπορεί παρουσιάσουν αύξηση της συχνότητας των κρίσεων ή την έναρξη νέων τύπων κρίσεων με την gabapentin.

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά, προσπάθειες διακοπής συγχρησιμοποιούμενων αντιεπιληπτικών σε ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα του ενός αντιεπιληπτικά, για την επίτευξη μονοθεραπείας με gabapentin, έχουν μικρό ποσοστό επιτυχίας.

Η gabapentin δεν θεωρείται αποτελεσματική για την αντιμετώπιση πρωτοπαθών γενικευμένων κρίσεων, όπως οι αφαιρέσεις, και μπορεί να επιδεινώσει τέτοιες κρίσεις σε κάποιους ασθενείς. Επομένως, η gabapentin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μικτές κρίσεις συμπεριλαμβανομένων και των αφαιρέσεων.

Δεν έχουν διεξαχθεί συστηματικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με την gabapentin. Σε μία διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, παρουσιάστηκαν υπνηλία, περιφερικό οίδημα και εξασθένηση σε ένα κάπως υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Εκτός από τα ευρήματα αυτά, κλινικές έρευνες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν επιδεικνύουν προφίλ ανεπιθύμητων συμβαμάτων διαφορετικό από αυτό που παρατηρήθηκε σε νεότερους ασθενείς.

Οι επιδράσεις της μακροχρόνιας (μεγαλύτερης των 36 εβδομάδων) θεραπείας με gabapentin στη μάθηση, στην ευφυΐα, και στην ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Τα οφέλη της παρατεταμένης θεραπείας πρέπει επομένως να εκτιμηθούν έναντι των πιθανών κινδύνων μιας τέτοιας θεραπείας.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Μπορεί να ληφθούν ψευδώς θετικές ενδείξεις στον ημιποσοτικό προσδιορισμό της συνολικής πρωτεΐνης ούρων από τις δοκιμασίες με ταινία. Επομένως συνιστάται η πιστοποίηση ενός τέτοιου θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας με ταινία, με μεθόδους βασισμένες σε μια διαφορετική αναλυτική αρχή όπως η μέθοδος Biuret, ο νεφελομετρικός προσδιορισμός ή η μέθοδος δέσμευσης χρωστικής, ή να χρησιμοποιηθούν αυτές οι εναλλακτικές μέθοδοι εξ' αρχής.

Τα σκληρά καψάκια GABENTAL περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, με έλλειψη λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς (βλ. Λήμμα 5.1). Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την gabapentin. Κατά συνέπεια οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και στους περιθάλποντες τους ασθενείς) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε

περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

4.5. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.*

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε υγιείς εθελοντές (N=12), όταν ένα καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης μορφίνης 60 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα καψάκιο gabapentin 600 mg, η μέση επιφάνεια κάτω από τη καμπύλη (mean AUC) της gabapentin αυξήθηκε κατά 44% έναντι της gabapentin που χορηγήθηκε χωρίς μορφίνη. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία καταστολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), όπως η υπνηλία, και η δόση της gabapentin ή της μορφίνης πρέπει να μειωθεί ανάλογα.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της gabapentin και της (φαινοβαρβιτάλης, φαινοϋτοΐνης, βαλπροϊκού οξέος ή καρβαμαζεπίνης).

Η φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση της gabapentin είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με επιληψία που λαμβάνουν αυτούς τους αντιεπιληπτικούς παράγοντες.

Η συγχορήγηση της gabapentin με τα από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν νοραιθιστερόνη και/ή αιθυνλιοιστραδιόλη, δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση των εν λόγω ουσιών.

Η συγχορήγηση της gabapentin με αντιόξινα φάρμακα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο, ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της gabapentin έως 24%. Η gabapentin συνιστάται να λαμβάνεται το νωρίτερο δύο ώρες μετά τη χορήγηση των αντιόξινων.

Η νεφρική απέκκριση της gabapentin δεν μεταβάλλεται από την προβενεσίδη.

Μία μικρή μείωση στη νεφρική απέκκριση της gabapentin που παρατηρείται όταν συγχορηγείται με τη σιμετιδίνη δεν αναμένεται να έχει κλινική σημασία.

4.6. *Κύηση και γαλουχία*

Κίνδυνος που σχετίζεται γενικά με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα
Ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών αυξάνεται κατά ένα παράγοντα 2-3 στους απόγονους των μητέρων που βρίσκονται υπό θεραπεία με ένα αντιεπιληπτικό φαρμακευτικό προϊόν. Συχνότερα αναφερόμενες είναι η λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα. Η αντιεπιληπτική θεραπεία με πολλαπλά φάρμακα μπορεί να συσχετισθεί με έναν υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών από ότι η μονοθεραπεία, επομένως είναι σημαντικό η μονοθεραπεία να εφαρμόζεται όποτε αυτό είναι δυνατόν. Συμβουλές ειδικών πρέπει να δοθούν σε γυναίκες που είναι πιθανό να μείνουν έγκυες ή που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και η ανάγκη για αντιεπιληπτική θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα προγραμματίζει να μείνει έγκυος. Δε θα πρέπει να γίνεται απότομη διακοπή της αντιεπιληπτικής θεραπείας δεδομένου κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση κρίσεων, γεγονός που μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες και για τη μητέρα και για το παιδί. Σπάνια έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση ανάπτυξης σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έπασχαν από επιληψία. Δεν είναι δυνατό να διαφοροδιαγνωστεί εάν η αναπτυξιακή καθυστέρηση προκαλείται από γενετικούς παράγοντες, κοινωνικούς παράγοντες, τη μητρική επιληψία ή την αντιεπιληπτική θεραπεία.

Κίνδυνος που σχετίζεται με τη gabapentin

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της gabapentin σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η gabapentin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το πιθανό όφελος στη

μητέρα υπερκαλύπτει σαφώς τον ενδεχόμενο κίνδυνο για τη έμβρυο.

Δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο σαφές συμπέρασμα για το αν η gabapentin σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω της ίδιας της επιληψίας και της παρουσίας συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια κάθε αναφερόμενης εγκυμοσύνης.

Η gabapentin απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή η επίδραση στο βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστη, πρέπει να ασκηθεί προσοχή όταν η gabapentin χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα. Η gabapentin πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο εάν τα οφέλη υπερκαλύπτουν σαφώς τους κινδύνους.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Η gabapentin μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η gabapentin δρα επί του ΚΝΣ και μπορεί να προκαλέσει νωθρότητα, ζάλη ή άλλα σχετικά συμπτώματα. Ακόμη και αν ήταν ελαφρού ή μέτριου βαθμού. αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις θα μπορούσαν να είναι δυνητικά επικίνδυνες σε ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. Αυτό είναι, ιδιαίτερα αληθές στην έναρξη της θεραπείας και μετά την από αύξηση της δόσης.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν στην επιληψία (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία) και τον νευροπαθητικό πόνο παρέχονται σε μία στήλη παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία και τη συχνότητα εμφάνισης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Όπου μια ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε σε διαφορετικές συχνότητες σε κλινικές μελέτες, καταχωρήθηκε στην υψηλότερη συχνότητα όπου αναφέρθηκε.

Στον ακόλουθο πίνακα περιλαμβάνονται επιπρόσθετες ενέργειες (σε πλάγια γραμματοσειρά), βασισμένες σε αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, με συχνότητα εμφάνισης άγνωστη (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ Συχνές:
Ιογενής λοίμωξη

Συχνές:
Πνευμονία. λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, λοίμωξη, μέση ωτίτιδα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές:
Λευκοπενία

Άγνωστης συχνότητας:
Θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές:

Αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές:

Ανορεξία, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές Διαταραχές

Συχνές:

Εχθρότητα, σύγχυση και συναισθηματική αστάθεια, κατάθλιψη, άγχος, νευρικότητα, μη φυσιολογική σκέψη

Άγνωστης συχνότητας:

Ψευδαισθήσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ Συχνές:

Υπνηλία, ζάλη, αταξία

Συχνές:

Σπασμοί, υπερκινησίες, δυσαρθρία, αμνησία, τρόμος, αϋπνία, κεφαλαλγία, αισθήματα όπως παραισθησία, υπαισθησία, ασυνέργεια, νυσταγμός, αυξημένα, μειωμένα ή κατηργημένα αντανακλαστικά

Όχι συχνές:

Υποκινησία

Άγνωστης συχνότητας:

Άλλες κινητικές διαταραχές (π.χ. χοραιοαθέτωση, δυσκινησία, δυστονία)

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές:

Οπτικές διαταραχές όπως αμβλυωπία, διπλωπία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Συχνές:

Τίγγος

Άγνωστης συχνότητας:

Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές:
Αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές:
Υπέρταση, αγγειοδιαστολή

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές:
Δύσπνοια, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, βήχας, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές:
Έμετος, ναυτία, οδοντικές ανωμαλίες, ουλίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία ή ξηρότητα του φάρυγγα, μετεωρισμός

Άγνωστης συχνότητας:
Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστης συχνότητας:
Ηπατίτιδα, ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές:
Οίδημα προσώπου, πορφύρα που πολύ συχνά περιγράφεται ως μώλωπες που απορρέουν από σωματικό τραυματισμό, εξάνθημα, κνησμός, ακμή

Άγνωστης συχνότητας:
Σύνδρομο-Stevens-Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές:
Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις

Άγνωστης συχνότητας:

Μυόκλωνος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Άγνωστης συχνότητας
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ακράτεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές:
Ανικανότητα

Άγνωστης συχνότητας:
Υπερτροφία μαστού, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ Συχνές:
Κόπωση, πυρετός

Συχνές:

Περιφερικό οίδημα, βάδισμα μη φυσιολογικό, εξασθένηση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, γριπώδες σύνδρομο

Όχι συχνές:
Γενικευμένο οίδημα

Άγνωστης συχνότητας:

Σύνδρομο στέρησης (κυρίως άγχος, αϋπνία, ναυτία, πόνοι, εφίδρωση), θωρακικός πόνος. Αιφνίδιοι ανεξήγητοι θάνατοι έχουν αναφερθεί ενώ δεν έχει αποδειχθεί η σχέση με τη θεραπεία με gabapentin

Παρακλινικές εξετάσεις:

Συχνές:

Λευκοκύτταρα (αριθμός λευκοκυττάρων) μειωμένα, σωματικό βάρος αυξημένο

Όχι συχνές:
Αυξημένες τιμές δεικτών ηπατικής λειτουργίας SGOT (AST), SGPT (ALT) και χολερυθρίνης

Άγνωστης συχνότητας:
Διακυμάνσεις γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με διαβήτη

Τραύμα, δηλητηριάσεις

Συχνές:
Τυχαίο τραύμα, κάταγμα, εκδορά

Υπό θεραπεία με την gabapentin αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Η συσχέτιση με την gabapentin δεν είναι ξεκάθαρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, λόγω νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, έχει αναφερθεί μυοπάθεια με αυξημένα επίπεδα κίνησης κρεατίνης.

Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, μέση ωτίτιδα, σπασμοί και βρογχίτιδα αναφέρθηκαν μόνο σε κλινικές μελέτες σε παιδιά. Επιπροσθέτως, σε κλινικές μελέτες σε παιδιά, αναφέρθηκαν συχνά επιθετική συμπεριφορά και υπερκινησίες.

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν έχει παρατηρηθεί οξεία, απειλητική για τη ζωή τοξικότητα σε υπερδοσολογία της gabapentin έως και τα 49 g. Τα συμπτώματα από υπερδοσολογία περιλάμβαναν ζάλη, διπλωπία, διαταραχές ομιλίας, νωθρότητα, λήθαργο και ήπια διάρροια. Όλοι οι ασθενείς ανέρρωσαν πλήρως μετά από υποστηρικτική θεραπεία. Η μειωμένη απορρόφηση της gabapentin, όταν χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας και κατά συνέπεια να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα από υπερδοσολογία.

Υπερδοσολογία της gabapentin, ιδίως σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), μπορούν να οδηγήσουν σε κώμα.

Αν και η gabapentin μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση, βάσει της προηγούμενης εμπειρίας, κάτι τέτοιο συνήθως δεν απαιτείται. Παρά ταύτα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να ενδείκνυται η αιμοδιύλιση.

Δεν εντοπίστηκε από στόματος θανατηφόρα δόση της gabapentin σε ποντικούς και αρουραίους μετά από χορήγηση δόσεων έως και 8000 mg/kg. Σημεία οξείας τοξικότητας σε ζώα περιλάμβαναν αταξία, εργώδη αναπνοή, πτώση, υποενεργητικότητα, ή διέγερση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιεπιληπτικά. Κωδικός ATC: N03 AX 12

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της gabapentin δεν είναι γνωστός.

Η gabapentin είναι στερεοχημικά, συγγενής με το νευρομεταβιβαστή GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) αλλά ο μηχανισμός δράσεως της είναι διαφορετικός από εκείνον, αρκετών άλλων δραστικών ουσιών, οι οποίες αλληλεπιδρούν με το GABA στις συνάψεις. όπως το βαλπροϊκό οξύ, τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, οι αναστολείς αποδόμησης του GABA, οι αναστολείς προσλήψεως GABA, οι GABA αγωνιστές και τα GABA προφάρμακα. Σε in vitro μελέτες με ραδιοσημασμένη gabapentin στον εγκέφαλο του αρουραίου, διαπιστώθηκε μια νέα θέση συνδέσεως πεπτιδίων, συμπεριλαμβανομένου του νεοφλοιού και του ιππόκαμπου, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την αντιεπιληπτική και την αναλγητική δράση της gabapentin και των δομικών της παραγώγων. Η α_2 - δ υποομάδα των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων ασβεστίου, έχει εντοπιστεί ως περιοχή συνδέσεως της gabapentin.

Η gabapentin σε συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, δεν συνδέεται με άλλους υποδοχείς των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή νευρομεταβιβαστών του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των GABA_A, GABA_B, των βενζοδιαζεπινών, του γλουταμινικού, της γλυκίνης ή των N-μεθυλο-D-ασπαρτικών υποδοχέων.

Η gabapentin δεν αλληλεπιδρά, *in vitro*, με τους διαύλους νατρίου και για αυτό διαφέρει από τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη. Η gabapentin, σε ορισμένες *in vitro* δοκιμασίες ελέγχου, ελαττώνει μερικώς την ανταπόκριση στο γλουταμινικό αγωνιστή N-μεθυλο-D-ασπαρτικό (NMDA) αλλά μόνο σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 100 μM, οι οποίες δεν επετεύχθησαν *in vivo*. Η gabapentin *in vitro* μειώνει ελαφρώς την απελευθέρωση των μονοαμινικών νευρομεταβιβαστών. Η χορήγηση gabapentin σε αρουραίους, αυξάνει την ανακατανομή του GABA σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου κατά τρόπο παρόμοιο με εκείνον του βαλπροϊκού νατρίου, αλλά σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Η σχέση των εν λόγω διαφορετικών δράσεων της gabapentin προς την αντιεπιληπτική δράση δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Στα ζώα, η gabapentin διαπερνά ευκόλως τον εγκεφαλο. προλαμβάνοντας τους σπασμούς από ηλεκτροσόκ, από χημικές ουσίες που προκαλούν σπασμούς, συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων της σύνθεσης του GABA και σε μοντέλα με προκλητούς σπασμούς.

Μία κλινική δοκιμή συμπληρωματικής θεραπείας των εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με εύρος ηλικίας από 3 ως 12 ετών, κατέδειξαν μία αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ποσοστό ανταπόκρισης κατά 50% προς όφελος της ομάδας gabapentin σε σύγκριση με εκείνη του placebo. Επιπρόσθετες μεταγενέστερες αναλύσεις των ποσοστών ανταπόκρισης βάσει της ηλικίας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της ηλικίας, είτε ως συνεχής είτε ως κατηγορική μεταβλητή (ηλικιακές ομάδες 3-5 και 6-12 ετών).

Τα δεδομένα από αυτή την επιπρόσθετη μεταγενέστερη ανάλυση συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Ανταπόκριση ($\geq 50\%$ Βελτίωση) βάσει Θεραπείας και Ηλικίας MITT* Πληθυσμός

Ηλικιακή Κατηγορία

Placebo

Gabapentin

P-Value

< 6 Ετών

4/21 (19,0%)

4/17(23,5%)

0,7362

6 έως 12 Ετών

17/99 (17,2%)

20/96 (20,8%)

0,5144

*Ο τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας καθορίστηκε ως όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο υπό μελέτη φάρμακο οι οποίοι είχαν επίσης διαθέσιμα αξιολογήσιμα ημερολόγια επιληπτικών κρίσεων για 28 ημέρες κατά την διάρκεια των αρχικών και των διπλών τυφλών φάσεων.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της gabapentin στο πλάσμα παρατηρούνται εντός 2-3 ωρών. Η βιοδιαθεσιμότητα της gabapentin (μέρος της δόσης που απορροφάται) τείνει να μειώνεται με την αύξηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός

καψακίου 300 mg είναι περίπου 60%. Η τροφή, συμπεριλαμβανομένης μίας διατροφής υψηλής σε λιπαρά, δεν έχει καμιά κλινικά σημαντική επίδραση επί της φαρμακοκινητικής της gabapentin.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της gabapentin δεν επηρεάζονται από την επανειλημμένη χορήγηση του φαρμάκου. Παρ' ότι σε κλινικές μελέτες οι συγκεντρώσεις της gabapentin στο πλάσμα ήταν γενικώς μεταξύ 2 µg/ml και 20 µg/ml, από τις εν λόγω συγκεντρώσεις δεν μπορεί κανείς να προβλέψει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δίδονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3

Περίληψη των μέσων φαρμακοκινητικών παραμέτρων (%CV) σταθερής κατάστασης μετά τη χορήγηση gabapentin κάθε 8 ώρες

Φαρμακοκινητική
παράμετρος
300 mg (N=7)
400 mg (N=14)
800 mg (N=14)

Μέσος Όρος
%CV

Μέσος Όρος
%CV

Μέσος Όρος
%CV

C_{max} (µg/ml)

t_{max} (ώρες)

$T_{1/2}$ (ώρες)

AUC (0-8) µg·hr/ml

Ae% (%)

4,02

2,7

5,2

24,8

MΔ

(24)

(18)

(12)

(24)

(MΔ)

5,74

2,1
10,8
34,5
47,2
(38)
(54)
(89)
(34)
(25)
8,71
1,6
10,6
51,4
34,4
(29)
(76)
(41)
(27)
(37)

C_{\max} = Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση

t_{\max} = Χρόνος για τη C_{\max}

$T_{1/2}$ = Χρόνος ημίσειας ζωής

AUC (0-8) = Περιοχή σταθερής κατάστασης κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα - χρόνου από το χρόνο 0 ως 8 ώρες μετά τη δόση

Ae% = Ποσοστό απέκκρισης αμετάβλητης δόσης στα ούρα από το χρόνο 0 ως 8 ώρες μετά τη δόση

MΔ = Μη Διαθέσιμος

Κατανομή

Η gabapentin δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει όγκο κατανομής 57,7 λίτρα. Σε ασθενείς με επιληψία, οι συγκεντρώσεις της gabapentin στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ήταν περίπου 20% των αναλογούντων σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας στο πλάσμα. Η gabapentin ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα των γυναικών που θηλάζουν.

Μεταβολισμός

Δεν υπάρχουν στοιχεία για το μεταβολισμό της gabapentin στους ανθρώπους. Η gabapentin δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα οξειδάσης μεικτής δράσης τα οποία είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων.

Απομάκρυνση

Η gabapentin απεκκρίνεται αμετάβλητη αποκλειστικώς δια των νεφρών. Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της gabapentin δεν είναι δοσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται κατά μέσον όρο,

μεταξύ 5 και 7 ωρών.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, η κάθαρση της gabapentin από το πλάσμα ελαττώνεται. Η σταθερά απέκκρισης της gabapentin, η κάθαρση από το πλάσμα και η νεφρική κάθαρση είναι ευθέως ανάλογες με την κάθαρση της κρεατινίνης. Η gabapentin απομακρύνεται από το πλάσμα με αιμοδιύλιση. Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της gabapentin σε παιδιά προσδιορίστηκε σε 50 υγιή άτομα ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 12 ετών. Γενικά, οι συγκεντρώσεις της gabapentin στο πλάσμα σε παιδιά > 5 ετών είναι όμοιες με εκείνες στους ενήλικες όταν τους δίδεται δόση σε mg/kg.

Γραμμικότητα / Μη-γραμμικότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα της gabapentin (μέρος της δόσης που απορροφάται) μειώνεται με την αύξηση της δόσης που προσδίδει μη-γραμμικότητα στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που περιλαμβάνουν την παράμετρο βιοδιαθεσιμότητας (F) π.χ. Ae%, CL/F, Vd/F. Η φαρμακοκινητική της απομάκρυνσης (φαρμακοκινητικοί παράμετροι που δεν περιλαμβάνουν την F όπως η CLr και ο $T_{1/2}$), περιγράφονται καλύτερα δια της γραμμικής φαρμακοκινητικής. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα της gabapentin είναι δυνατόν να προβλεφθούν από στοιχεία προερχόμενα από μελέτες εφάπαξ δόσης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας (τοξικολογικές ιδιότητες)

Καρκινογένεση

Η gabapentin χορηγήθηκε στη διατροφή σε ποντικούς σε δόσεις των 200, 600 και 2000 mg/kg/ημέρα και σε αρουραίους σε δόσεις 250, 1000 και 2000 mg/kg/ημέρα επί δύο έτη. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της εμφάνισης λοβιοειδών αδενοκαρκινωμάτων στο πάγκρεας μόνο στους αρσενικούς αρουραίους και με την υψηλότερη δόση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα, σε αρουραίους που έλαβαν 2000 mg/kg/ημέρα είναι 10 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα στον άνθρωπο όταν λαμβάνει 3600 mg/ημέρα. Τα λοβιοειδή αδενοκαρκινώματα στο πάγκρεας αρσενικών αρουραίων είναι χαμηλής κακοήθειας, δεν επηρεάζουν την επιβίωση, δεν κάνουν μεταστάσεις, δεν επεκτείνονται σε γειτονικούς ιστούς και ομοιάζαν με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ομάδες ελέγχου που μελετήθηκαν ταυτόχρονα. Η σημαντικότητα αυτών των λοβιοειδών αδενοκαρκινωμάτων στους αρουραίους δεν έχει διευκρινισθεί κατά πόσο αποτελεί κίνδυνο καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Μεταλλαξιογένεση

Η gabapentin δεν έδειξε δυναμικό γονιδιοτοξικότητας. Δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* πρότυπες δοκιμασίες όπου χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα βακτηρίων ή θηλαστικών. Η gabapentin δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις διάταξης σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* ή *in vivo* και δεν προκάλεσε την ανάπτυξη μικροπυρήνων στο μυελό των οστών σε hamsters.

Επίδραση στη Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα και αναπαραγωγή σε αρουραίους, όταν χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 2000mg/kg (περίπου πέντε φορές την μέγιστη ημερήσια ανθρώπινη δόση, σε mg/m² επιφάνειας σώματος).

Τερατογένεση

Η gabapentin δεν αύξησε το ποσοστό εμφάνισης δυσπλασιών στο έμβρυο, σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου, σε νεογέννητους ποντικούς, αρουραίους, ή κουνέλια, μετά από χορήγηση δόσεων μέχρι και 50, 30 ή 25 φορές, αντίστοιχα, της ημερήσιας δόσης για τον άνθρωπο των 3600mg (4,5 ή 8 φορές αντίστοιχα, η ημερήσια ανθρώπινη δόση σε mg/m²).

Η gabapentin προκάλεσε καθυστέρηση στην οστεοποίηση του κρανίου, των σπονδύλων, των πρόσθιων και οπισθίων άκρων σε τρωκτικά, ενδεικτικών στοιχείων καθυστέρησης της

ανάπτυξης του εμβρύου. Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίστηκαν όταν εγκυμονούνται ποντίκια έλαβαν από στόματος δόσεις 1000 ή 3000 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης καθώς και σε αρουραίους που έλαβαν 500, 1000 ή 2000 mg/kg πριν από και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι δόσεις αυτές είναι περίπου 1 έως 5 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης δόσης των 3600 mg, υπολογισμένες σε mg/m².

Σε εγκυμονούνται ποντίκια που έλαβαν 500 mg/kg/ημέρα (περίπου 1/2 της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης, υπολογισμένο σε mg/m²), δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις.

Σε αρουραίους που έλαβαν 2000 mg/kg ημέρα σε μελέτη γονιμότητας και γενικώς αναπαραγωγής, 1500 mg/kg/ημέρα σε μελέτη τερατογένεσης και 500, 1000 και 2000 mg/kg/ημέρα σε περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα υδρορουρητήρος και/ή υδρονέφρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη, αλλά συσχετίστηκαν με καθυστερημένη ανάπτυξη. Οι δόσεις αυτές είναι επίσης 1 έως 5 φορές μεγαλύτερες της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης των 3600 mg/kg υπολογισμένες σε mg/m².

Σε μελέτη τερατογένεσης σε κουνέλια, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα απώλειας εμβρύων μετά την εμφύτευση, όταν χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης 60, 300 και 1500 mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές περίπου 1/4 έως 8 φορές μεγαλύτερες της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης των 3600 mg/kg υπολογισμένες σε mg/m³.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κωδικός ATC: N03AX12

6.1. *Κατάλογος Εκδόχων:*

GABENTAL 300mg: Lactose monohydrate, Starch Maize, Talc, Hard Gelatin Capsule No 1 (Titanium Dioxide E 171 CI 77891, Iron Oxide (Yellow) E 172 CI 77492, Gelatin)

GABENTAL 400mg: Lactose monohydrate, Starch Maize, Talc, Hard Gelatin Capsule (Titanium Dioxide E 171 CI 77891, Iron Oxide (Red) E 172 CI 77491, Iron Oxide (Yellow) E 172 CI 77492, Gelatin)

6.2. *Ασυμβατότητες:*

Καμία γνωστή

6.3. *Διάρκεια ζωής:*

36 μήνες

6.4. *Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:*

Θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C)

6.5. *Φύση και συστατικά του περιέκτη*

Καψάκια 300mg: Κουτί που περιέχει 50 κάψουλες (5 x 10) σε blisters PVC/PVDC/Aluminium)

Καψάκια 400mg: Κουτί που περιέχει 50 κάψουλες (5 x 10) σε blisters PVC/PVDC/Aluminium)

6.6. *Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης*

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. *Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:*

Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας :

ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ.Μαραθώνος 106, 153 44 Γέρακας Αττικής

τηλ.: 210.60 48 560 fax: 210.6613 013

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**
Gabental 300 mg/cap: 76095/4-12-2006
Gabental 400 mg/cap: 76096/4-12-2006
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ Ή ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**
Gabental 300 mg/cap: 4-12-2006
Gabental 400 mg/cap: 4-12-2006
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
20-7-2010