

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epigapent, 600 mg, tabletki powlekane
Epigapent, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epigapent, 600 mg, tabletki powlekane:
każda tabletka powlekana zawiera 600 mg gabapentyny.

Epigapent, 800 mg, tabletki powlekane:
każda tabletka powlekana zawiera 800 mg gabapentyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Epigapent, 600 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „G” i „31” po jednej stronie, o długości około $17,40 \pm 0,2$ mm.

Epigapent, 800 mg, tabletki powlekane
Białe lub prawie białe owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „G” i „13” po jednej stronie, o długości około $19,10 \pm 0,2$ mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Produkt leczniczy Epigapent wskazany jest jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Epigapent wskazany jest w monoterapii napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Produkt leczniczy Epigapent wskazany jest w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa i nerwoból po przebytych półpaścu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Tabela 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA – USTALANIE DAWKI 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

Przerwanie stosowania gabapentyny

Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, jeśli zalecane jest odstawienie gabapentyny, to powinno odbywać się stopniowo przez minimum tydzień, niezależnie od wskazania.

Padaczka

Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności leczenia.

Dorośli i młodzież :

W badaniach klinicznych, skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1 lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta na leczenie, 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 wynosi łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę wynosi łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, aby zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:

Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawkę skuteczną osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około trzech dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, 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 gabapentynę można stosować w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi bez obawy o zmiany stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli

Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie 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 wynosi łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę wynosi łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania gabapentyny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu, w

badaniach klinicznych przez okres dłuższy niż 5 miesięcy. Jeśli pacjent wymaga leczenia w obwodowym bólu neuropatycznym dłuższego niż 5 miesięcy, 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, albo stosując mniejsze dawki, albo wydłużając odstęp pomiędzy kolejnym zwiększeniem dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (w 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 i osłabienie mogą występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się zmodyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek można zastosować gabapentynę w postaci kapsułek po 100 mg.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA NIEWYDOLNOŚCI 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 -300

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

^b) Dawkę dobową 150 mg należy podawać jako 300 mg, co drugi dzień.

^c) U 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

U 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.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

Podczas leczenia gabapentyną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz polekowa wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania leku pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u niego reakcje skórne. Jeśli pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o występowaniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić gabapentynę i rozważyć alternatywne leczenie (odpowiednio dobrane).

Jeśli u pacjenta wystąpiły ciężkie działania niepożądane, takie jak SJS, TEN lub DRESS, związane ze stosowaniem gabapentyny, nigdy nie należy ponownie u tego pacjenta wdrażać leczenia gabapentyną.

Reakcje anafilaktyczne

Gabapentyna może powodować reakcje anafilaktyczne. Objawy podmiotowe i przedmiotowe w zgłaszanych przypadkach to trudności w oddychaniu, obrzęk warg, gardła i języka oraz niedociśnienie tętnicze z koniecznością leczenia w nagłych przypadkach. Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych anafilaksji odstawili gabapentynę i natychmiast skorzystali z pomocy medycznej (patrz punkt 4.8).

Myśli i zachowania samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów przyjmujących substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań z placebo, oceniających przeciwpadaczkowe produkty lecznicze również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych gabapentyną obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.8).

Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawiają się oznaki myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia myśli i zachowań samobójczych należy rozważyć przerwanie leczenia gabapentyną.

Ostre zapalenie trzustki

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

Napady drgawkowe

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).

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów częstość napadów może zwiększyć się lub mogą pojawić się nowe rodzaje napadów drgawkowych.

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym, próby odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych u pacjentów opornych na leczenie, przyjmujących kilka leków, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, mają mały odsetek powodzeń.

Leczenie gabapentyną nie jest skuteczne w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości, a 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.

Leczenie gabapentyną może powodować zawroty głowy i senność, co może zwiększać ryzyko przypadkowych urazów (upadki). Po wprowadzeniu gabapentyny do obrotu zgłaszano stany splątania, utratę przytomności oraz zaburzenia psychiczne. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności aż do ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Jednoczesne stosowanie z opioidami i innymi produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN

Pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa. U pacjentów, którzy jednocześnie stosowali gabapentynę i morfinę, może wystąpić wzrost stężeń gabapentyny. W takich przypadkach należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN, w tym opioidów (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego przepisywania gabapentyny i opioidów zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na ryzyko depresji OUN. W zagnieżdżonym, obserwacyjnym, populacyjnym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym osób stosujących opioidy, jednoczesne przepisywanie opioidów i gabapentyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu stosowania opioidów w porównaniu z ryzykiem zgonu występującym u osób, którym przepisywano opioidy do stosowania w monoterapii [skorygowany iloraz szans (aOR): 1,49 (95% CI: od 1,18 do 1,88; $p < 0,001$)].

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.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

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 działań niepożądanych różnił się od profilu działań niepożądanych obserwowanego u młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono wystarczająco dokładnych badań wpływu długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści długotrwałej terapii muszą przeważać nad potencjalnym ryzykiem wynikającym z takiego leczenia.

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie i uzależnienie

Gabapentyna może powodować uzależnienie od leku, mogące wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych. Notowano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadużywanie substancji, może występować większe ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania i uzależnienia od gabapentyny, dlatego u tych pacjentów gabapentynę należy stosować z ostrożnością. Przed przepisaniem gabapentyny należy dokładnie ocenić u pacjenta ryzyko niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Należy kontrolować, czy u pacjentów leczonych gabapentyną nie występują objawy niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od gabapentyny, takie jak rozwój tolerancji, eskalacja dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środków uzależniających.

Objawy odstawienia

Po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej występujących objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie. Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może świadczyć o uzależnieniu od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).

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 metodami opartymi na innych zasadach analitycznych, np. metodą biuretową, turbidymetryczną lub metodami wiązania barwników, albo też oznaczać ten parametr od razu inną metodą.

Miastenia

Gabapentynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią, ponieważ po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowały przypadki zaostrzenia miastonii podczas stosowania gabapentyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją raporty sporządzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz opisy przypadków w literaturze dotyczące depresji oddechowej i (lub) uspokojenia polekowego oraz zgonu, związanych z jednoczesnym stosowaniem gabapentyny i i produktów leczniczych działających depresyjnie na OUN, w tym opioidów. Autorzy niektórych raportów uważają, że jednoczesne stosowanie gabapentyny i opioidów jest szczególnie niepokojące u pacjentów osłabionych, w podeszłym wieku, z ciężkimi współistniejącymi chorobami układu oddechowego, stosujących wiele leków jednocześnie oraz u osób nadużywających substancji psychoaktywnych.

W badaniu u zdrowych ochotników (n = 12), kiedy 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny zwiększyła się o 44% w porównaniu do gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa, a dawkę gabapentyny lub opioidu należy 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 noretynodron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków zobojętniających 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.

Wydaje się, że niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zagrożenia związane z padaczką oraz ogólnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym, a w szczególności kobiety planujące zajść w ciążę i będące w ciąży, powinny otrzymać od specjalisty poradę dotyczącą ryzyka dla płodu, spowodowanego zarówno napadami drgawkowymi, jak i leczeniem przeciwpadaczkowym. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, konieczność leczenia przeciwpadaczkowego powinna zostać ponownie oceniona. U kobiet leczonych na padaczkę nie należy nagle przerywać terapii przeciwpadaczkowej, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dziecka. W miarę możliwości należy stosować monoterapię, ponieważ leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż w przypadku monoterapii, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Ryzyko związane ze stosowaniem gabapentyny

Gabapentyna przenika przez ludzkie łożysko.

Dane ze skandynawskiego badania obserwacyjnego obejmującego ponad 1700 ciąż narażonych na działanie gabapentyny w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych lub zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie gabapentyny w porównaniu z dziećmi nienarażonymi, oraz w porównaniu z dziećmi narażonymi na działanie pregabaliny, lamotryginy i pregabaliny, lub lamotryginy. Podobnie, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie gabapentyny w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone dowody podwyższonego ryzyka wystąpienia niskiej masy urodzeniowej i przedwczesnego porodu, ale nie poronienia, zbyt małych rozmiarów ciała w stosunku do wieku ciążowego, niskiej punktacji w skali Apgar po 5 minutach i małopłowia u noworodków kobiet narażonych na działanie gabapentyny.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Gabapentyna może być stosowana w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

U noworodków narażonych *in utero* na działanie gabapentyny notowano noworodkowy zespół odstawienia. Narażenie na gabapentynę i opioidy w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko noworodkowego zespołu odstawienia. Noworodki należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu gabapentyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako produkt wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej zgodnie z klasyfikacją i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Jeśli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, to wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznaney częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i oznaczono w zestawieniu kursywą.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
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
Nieznana	<i>małopłytkowość</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
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 (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	jadłowstręt, wzmożone łaknienie
Niezbyt często	hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Rzadko	hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Nieznana	<i>hiponatremia</i>
Zaburzenia psychiczne	
Często	wrogość, splątanie i chwiejność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Niezbyt często	pobudzenie
Nieznana	<i>Omamy, myśli samobójcze, uzależnienie od leku</i>
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	senność, zawroty głowy, ataksja
Często	drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
Niezbyt często	zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne
Rzadko	utrata przytomności
Nieznana	<i>inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)</i>
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
Nieznana	<i>szum uszny</i>
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, zapalenie błony śluzowej 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
Nieznana	<i>zapalenie trzustki</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	<i>zapalenie wątroby, żółtaczka</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Nieznana	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, , osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4), rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
Nieznana	<i>rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni, zaostrenie miastenii</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Nieznana	<i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	impotencja
Nieznana	<i>hipertrofia piersi, ginekomastia, zaburzenia czynności seksualnych (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji oraz brak orgazmu)</i>
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
Nieznana	<i>objawy z odstawienia*, bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagle zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.</i>
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszony parametr WBC (liczba białych krwinek), zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	zwiększone wartości badań czynnościowych wątroby SGOT (AspAT), SGPT (ALAT) oraz bilirubiny
Nieznana	<i>zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
Niezbyt często	upadki

* Po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia a lub zmniejszeniu dawki, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej występujących objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie nienormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może świadczyć uzależnieniu od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta należy o tym poinformować na początku leczenia. Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, zaleca się, aby odbywało się to stopniowo przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazań (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów leczonych hemodializą ze względu na schyłkową niewydolnością nerek zaobserwowano miopatie ze zwiększonym stężeniem 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu gabapentyny z zastosowaniem dawek do 49 g nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźna mowa, ospałość, utrata przytomności, letarg i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po zastosowaniu większych dawek może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, które hamują ośrodkowy układ nerwowy może powodować śpiączkę.

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

Nie ustalono dawki śmiertelnej gabapentyny pomimo podawania myszom i szczurom tak dużych dawek jak 8000 mg/kg mc. doustnie. Objawy toksyczności ostrej u zwierząt to ataksja, trudności z oddychaniem, opadanie powieki, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Gabapentynoidy

kod ATC: N02BF01

Mechanizm działania

Gabapentyna łatwo przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABAA ani GABAB i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekaźników w mózgu i nie oddziałuje na kanały sodowe. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$) kanałów wapniowych zależnych od potencjału, i wydaje się, że wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania leku poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że działanie farmakologiczne gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może polegać na zmniejszeniu uwalniania przekaźników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny jako leku przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna także wykazuje skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ wydaje się prowadzić do wystąpienia kilku różnych reakcji, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. Działanie przeciwbólowe gabapentyny może występować zarówno w rdzeniu kręgowym, jak i w wyższych ośrodkach mózgowych dzięki oddziaływaniom ze zstępującymi szlakami hamującymi ból. Znaczenie tych wyników z badań przedklinicznych dla działania klinicznego u ludzi jest nieznane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie kliniczne dotyczące leczenia wspomagającego napadów częściowych u dzieci i młodzieży 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* 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 z analiz *post-hoc* podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź ($\geq 50\%$ 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

*Jako zmodyfikowaną populację ocenianą według zasady „*modified intent to treat*” (MITT) określono wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów dostępne dla 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i z etapu podwójnie ślepej próby.

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%. Pokarm, w tym dieta z wysoką zawartością tłuszczu, nie wpływa w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę gabapentyny.

Wielokrotne podawanie nie wpływa na farmakokinetykę gabapentyny. Chociaż w badaniach klinicznych stężenia gabapentyny w osoczu wynosiły od 2 $\mu\text{g/ml}$ do 20 $\mu\text{g/ml}$, na podstawie tych stężeń nie można było przewidzieć bezpieczeństwa stosowania ani skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 3.

Tabela 3

Zestawienie 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)
----------------------------	-------------------	--------------------	------------------

	średnia	% CV	średnia	% CV	średnia	% 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% (%)	BD	BD	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 w fazie eliminacji AUC(0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu dla okresu od podania do 8 godzin po podaniu dawki Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania do 8 godzin po podaniu dawki BD – brak danych						

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litra. 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 zróżnicowanej funkcji uczestniczących w metabolizmie leków.

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych badanych osób w wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Ogólnie, stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest podobne do stężenia stwierdzanego u dorosłych po przeliczeniu dawki 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 obserwowanych u dzieci w wieku powyżej 5 lat.

Liniowość lub nielineowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nielineowość 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 CL_r i t_{1/2}) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenia gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym są przewidywalne na podstawie danych po jednokrotnym podaniu dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Przeprowadzono badanie, w którym przez okres dwóch lat podawano gabapentynę z pokarmem myszom w dawkach 200, 600 i 2000 mg/kg/mc./dobę i szczurom w dawkach 250, 1000 i 2000 mg/kg/mc./dobę. Statystycznie znamienne wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono tylko u samców szczurów po podaniu najwyższej dawki gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg/dobę przekraczało 10-krotnie stężenia leku w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości i nie wpływały one na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, ani nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczurów dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Gabapentyna nie wykazywała działania genotoksycznego. W standardowych badaniach *in vitro* prowadzonych na komórkach bakterii lub ssaków gabapentyna nie wykazała działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków w badaniach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąder w szpiku kostnym chomika.

Zaburzenie płodności

Nie obserwowano działania niepożądanego na płodność ani rozrodczość u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg mc. (około 5 razy wyższa niż dawka maksymalna u człowieka wyrażona w mg/m² powierzchni ciała).

Działanie teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z grupą kontrolną u potomstwa myszy, szczurów lub królików w dawkach odpowiednio do 50, 30 i 25 razy wyższych niż dobową dawkę u ludzi wynoszącą 3600 mg (odpowiednio cztery, pięć lub osiem razy więcej niż dawka dobową u człowieka wyrażoną w mg/m²).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, co wskazywało na opóźnienie rozwoju płodowego. Działania te obserwowano, kiedy ciężarne samice myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/mc./dobę a samice szczurów otrzymywały dawki wynoszące 2000 mg/kg mc. przed i w trakcie kopulacji oraz przez cały okres ciąży. Dawki te są około 1 do 5 razy wyższe niż dawka u człowieka wynosząca 3600 mg, w przeliczeniu na mg/m².

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

W badaniu oceniającym wpływ na płodność i ogólną rozrodczość szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza po dawce 2000 mg/kg/mc./dobę, po dawce 1500 mg/kg/mc./dobę w badaniu teratologicznym oraz po dawkach 500, 1000 i 2000 mg/kg/mc./dobę w badaniu prenatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te są także około 1 do 5 razy wyższe niż dawka u człowieka wynosząca 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

W badaniu teratologicznym na królikach po dawkach 60, 300 i 1500 mg/kg/mc./dobę podawanych ciężarnym królikom w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te są około 0,3 do 8 razy wyższe niż dawki dobowe u człowieka wynoszące 3600 mg, w przeliczeniu na mg/m². Marginesy bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykluczyć ryzyko wystąpienia tych skutków u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana
Kopowidon
Poloksamer 407
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Gotowa otoczka:

Hypromeloza 5 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Makrogol 8000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium/Aluminium: 2 lata

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 2 lata

Butelki z HDPE, z wieczkiem z PP: 2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 120 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry z folii Aluminium/Aluminium i butelki z HDPE, z wieczkiem z PP

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC lub blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

1, 10, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 120, 180 lub 200 tabletek powlekanych

Butelki z HDPE z wieczkiem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

100, 500 lub 1000 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Epigapent, 600 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 24184
Epigapent, 800 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 24185

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.08.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.02.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.01.2026