

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabacol, 100 mg, kapsułki twarde
Gabacol, 300 mg, kapsułki twarde
Gabacol, 400 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 100 mg gabapentyny.
Każda kapsułka twarda 300 mg zawiera 300 mg gabapentyny.
Każda kapsułka twarda 400 mg zawiera 400 mg gabapentyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Gabacol, 100 mg, kapsułki twarde: dwuczęściowe, białe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki rozmiar 3, o długości 15,4-16,2 mm, z niebieskim nadrukiem „G 100” na wieczku kapsułki, zawierające biały lub prawie biały proszek.

Gabacol, 300 mg, kapsułki twarde: dwuczęściowe, żółte nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki rozmiar 1, o długości 18,9-19,7 mm, z niebieskim nadrukiem „G 300” na wieczku kapsułki, zawierające biały lub prawie biały proszek.

Gabacol, 400 mg, kapsułki twarde: dwuczęściowe, pomarańczowe, nieprzezroczyste, żelatynowe kapsułki rozmiar 0, o długości 21,0-21,8 mm, z niebieskim nadrukiem „G 400” na wieczku kapsułki, zawierające biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna wskazana 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).

Gabapentyna wskazana 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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia opisano w tabeli 1. Schemat ten 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 DAWKOWANI 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, odstawienie gabapentyny 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.

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, 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 długookresowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp pomiędzy dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze:

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

Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi 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 produkt leczniczy i tolerancji – dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

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

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzona czynność 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 kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2	
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA NIEWYDOLNOŚCI NEREK	
Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dawka dobowa ^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. Mniejsze 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 W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min dawkę dobową należy zmniejszyć proporcjonalnie do wartości klirensu kreatyniny (np. pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym 7,5 ml/min powinni otrzymywać połowę dawki dobowej stosowanej u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 15 ml/min).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializie

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

W przypadku 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 każdym 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki produktu leczniczego Gabacol 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

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów przyjmujących środki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań obserwowano myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, badań kontrolowanych placebo, dotyczących leków przeciwpadaczkowych, 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).

Należy doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych. Należy monitorować pacjentów pod względem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia myśli i zachowań samobójczych należy rozważyć przerwanie leczenia gabapentyną.

Reakcje anafilaktyczne

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

Ostre zapalenie trzustki

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

Napady drgawkowe

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

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu przeciwpadaczkowym, podczas stosowania gabapentyny u niektórych pacjentów może dochodzić do zwiększenia częstości napadów lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych.

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

Uważa się, że gabapentyna nie jest skuteczna w napadach pierwotnie uogólnionych, takich jak napady nieświadomości. U niektórych pacjentów może je nawet nasilać. W związku z tym, u pacjentów z napadami mieszanymi, w tym z napadami nieświadomości, gabapentynę należy stosować ostrożnie.

Leczenie gabapentyną było powiązane z występowaniem zawrotów głowy i senności, co może zwiększać ryzyko występowania przypadkowych urazów (upadki). Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie stanów splątania, utraty przytomności oraz zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, aż do ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.

Jednoczesne stosowanie z opioidami i innymi produktami wpływającymi hamująco na OUN
Pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia produktami wpływającymi hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego w tym opioidami, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak senność, uspokojenie polekowe i depresja oddechowa.

U pacjentów, którzy jednocześnie stosowali gabapentynę i morfinę, może dojść do wzrostu stężeń gabapentyny. W takich przypadkach należy odpowiednio zmniejszyć dawkę gabapentyny lub produktów wpływających hamująco na OUN, w tym opioidów (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas przepisywania gabapentyny jednocześnie z opioidami ze względu na ryzyko zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. W populacyjnym, obserwacyjnym, zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym osób stosujących opioidów, jednoczesne przepisywanie opioidów i gabapentyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu związanego ze stosowaniem opioidów w porównaniu do stosowania samych opioidów (skorygowany iloraz szans [aOR], 1,49 [95% CI, 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 (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 nad wpływem długotrwałego (powyżej 36 tygodni) stosowania gabapentyny na procesy uczenia się, inteligencję oraz rozwój u dzieci i młodzieży. Korzyści płynące z długotrwałej terapii należy zatem rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń.

Niewłaściwe użycie, możliwe nadużywanie i uzależnienie

Gabapentyna może powodować uzależnienie, które może wystąpić w dawkach terapeutycznych. Zgłoszono przypadki nadużywania i niewłaściwego użycia. Pacjenci zgłaszający w wywiadzie nadużywanie substancji psychoaktywnych mogą być bardziej narażeni na niewłaściwe stosowanie gabapentyny, nadużywanie jej i uzależnienie. Gabapentynę należy stosować ostrożnie u takich pacjentów. Przed przepisaniem gabapentyny należy dokładnie przeanalizować ryzyko niewłaściwego użycia, nadużycia lub uzależnienia pacjenta.

Pacjentów leczonych gabapentyną należy obserwować pod kątem objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od gabapentyny, takich jak wzrost tolerancji, zwiększanie dawki i poszukiwanie leku.

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienne. Objawy odstawienne mogą wystąpić wkrótce po odstawieniu, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, nieprawidłowe samopoczucie, zawroty głowy i złe samopoczucie. Wystąpienie objawów odstawienych po odstawieniu gabapentyny może wskazywać na uzależnienie (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien być o tym poinformowany na początku leczenia. Jeśli konieczne jest odstawienie gabapentyny, zaleca się stopniowe odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR)

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane w związku z leczeniem gabapentyną. W momencie przepisania leku, należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia objawów oraz konieczności ścisłego monitorowania reakcje skórnej. Jeśli wystąpią objawy sugerujące te reakcje, należy natychmiast przerwać przyjmowanie gabapentyny i rozważyć alternatywne leczenie (jeśli wskazane).

W żadnym momencie nie wolno ponownie rozpocząć leczenia gabapentyną u pacjenta, u którego po zastosowaniu gabapentyny rozwinęła się ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS

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, lub od razu zastosowanie tych alternatywnych metod.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją zgłoszenia spontaniczne oraz opisy przypadków w literaturze dotyczące depresji oddechowej, uspokojenia polekowego i zgonów, związanych ze stosowaniem gabapentyny i produktów wpływających hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym opioidów. W niektórych z tych zgłoszeń autorzy wyrazili szczególne zaniepokojenie w związku ze skojarzonym stosowaniem gabapentyny i opioidów, zwłaszcza u pacjentów wątłych, w podeszłym wieku, z poważną chorobą układu oddechowego, z polifarmacją oraz u pacjentów nadużywających leków.

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 gabapentyny zwiększała się o 44% w porównaniu do AUC 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 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 noretyntron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i zobojętniających produktów leczniczych zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu zobojętniającego produktu leczniczego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne zagrożenia związane z padaczką oraz ze stosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych

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

Zagrożenia związane ze stosowaniem gabapentyny

Gabapentyna przenika przez ludzkie łożysko.

Nie ma lub są ograniczone dane dotyczące stosowania gabapentyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gabapentyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki w sposób oczywisty przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy stosowanie gabapentyny w okresie ciąży wykazuje związek przyczynowo-skutkowy ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u dziecka, ze względu na obecność samej padaczki oraz równoczesne stosowanie innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych podczas każdej z opisywanych ciąży.

U noworodków narażonych *in utero* na gabapentynę zgłaszano zespół odstawienia. Jednoczesna ekspozycja na gabapentynę i opioidy w czasie ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu odstawieniowego u noworodków. Noworodki należy uważnie obserwować.

Karmienie piersią

Gabapentyna przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wpływ na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania gabapentyny kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentynę należy stosować u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad zagrożeniami.

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 oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy i może wywoływać senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Nawet jeżeli nasilenie ich jest niewielkie lub umiarkowane, wspomniane działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej, 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 ($< 1/10\ 000$). Jeżeli zdarzenie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, wymienione zostało w kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania.

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

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

Układ	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
Częstość nieznaną	<i>małopłytkowość</i>

Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Częstość nieznana	<i>zespół nadwrażliwości, (reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami, które mogą obejmować gorączkę, wysypkę, zapalenie wątroby, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilię oraz niekiedy inne objawy podmiotowe i przedmiotowe), reakcja anafilaktyczna (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)
Częstość nieznana	<i>hiponatremia</i>
Zaburzenia psychiczne	
Często	wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Niezbyt często	pobudzenie
Częstość nieznana	<i>omamy, 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
Częstość nieznana	<i>inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetozą, dyskinezy, dystonia)</i>
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Częstość nieznana	<i>szum uszny</i>
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyń	
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
Częstość nieznana	<i>zapalenie trzustki</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	<i>zapalenie wątroby, żółtaczka</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasiniień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Częstość nieznana	<i>zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka, obrzęk naczyńniruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)</i>

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni
Częstość nieznana	<i>rabdomioliza, drgawki kloniczne mięśni</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	<i>ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	impotencja
Częstość 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
Częstość nieznana	<i>objawy abstynencyjne*, 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	leukopenia, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny
Częstość nieznana	<i>zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
Niezbyt często	upadki

*Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienne. Objawy odstawienne mogą wystąpić wkrótce po odstawieniu, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, nieprawidłowe samopoczucie, zawroty głowy i złe samopoczucie (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów odstawiennych po odstawieniu gabapentyny może wskazywać na uzależnienie (patrz punkt 4.8). Pacjent powinien być o tym poinformowany na początku leczenia. Jeśli konieczne jest odstawienie gabapentyny, zaleca się stopniowe odstawianie przez co najmniej 1 tydzień, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym poziomem 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. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

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. Zmniejszone wchłanianie gabapentyny po dużych dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego produktu leczniczego po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

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

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

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

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe i przeciwgorączkowe, gabapentynoidy
kod ATC: N02B F01

Mechanizm działania

Gabapentyna szybko przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptora GABA_A ani GABA_B i nie zmienia metabolizmu GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekaźników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Zaproponowano, 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 modeli przedklinicznych wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny, poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ może dojść do zmniejszenia uwalniania przekazników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą przeciwdrgawkowej aktywności gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna wykazuje także skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Zaproponowano, że swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką $\alpha 2\delta$ prowadzi do wystąpienia kilku różnych efektów, które mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych. Działanie przeciwbólowe gabapentyny może występować zarówno w obrębie rdzenia kręgowego, jak i w obrębie wyższych ośrodków mózgowych, dzięki oddziaływaniom ze zstępującymi szlakami hamującymi ból. Znaczenie tych właściwości przedklinicznych dla efektu klinicznego u ludzi jest nieznane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* 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 dostępne nadające się do oceny dzienniczki napadów w ciągu 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i z fazy podwójnie ślepej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gabapentyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 – 3 godzinach. Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększaniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Pożywienie, w tym dieta z wysoką zawartością tłuszczu, nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę gabapentyny.

Wielokrotne podawanie nie ma wpływu na farmakokinetykę gabapentyny. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 $\mu\text{g/ml}$ do 20 $\mu\text{g/ml}$, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 3.

Tabela 3

Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny w stanie stacjonarnym podczas podawania 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% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksymalne stężenie produktu leczniczego w osoczu w stanie stacjonarnym
t_{max} = czas do osiągnięcia C_{max}
t_{1/2} = okres półtrwania eliminacji
AUC(0-8) = pole powierzchni pod krzywą stężenia produktu leczniczego w osoczu w zależności od czasu, dla okresu od podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu
Ae% = odsetek dawki, wydany z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania produktu leczniczego do 8 godzin po podaniu

Dystrybucja

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

Wydalenie

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

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

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

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osób w wieku od 1 miesiąca do 12 lat. Ogólnie, stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci powyżej 5 lat jest generalnie podobne do stwierdzanego u dorosłych, przy dawkowaniu w mg na kilogram masy ciała.

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

Liniowość lub nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, które zawierają parametr dostępności biologicznej (F), np. Ae%, CL/F, Vd/F. Farmakokinetyka

eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które są niezależne od wartości F, na przykład CL_r i t_{1/2}) najlepiej opisuje model liniowy. Stężenie gabapentyny w osoczu w stanie stacjonarnym daje się przewidywać z danych dotyczących podania jednorazowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

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

Działanie mutagenne

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

Negatywny wpływ na płodność

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

Działanie teratogenne

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

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i kończyn tylnych, wskazujące na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg/dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 2000 mg/kg, przed kopulacją oraz przez cały okres ciąży. Dawki te odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki u człowieka wynoszącej 3600 mg, w przeliczeniu na mg/m².

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

Obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza przy dawce wynoszącej 2000 mg/kg/dobę w badaniu oceniającym wpływ na płodność i ogólną rozrodczość szczurów, przy dawce wynoszącej 1500 mg/kg/dobę w badaniu teratologicznym, oraz przy dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg/dobę w badaniu prenatalnym i postnatalnym. Znaczenie tych obserwacji nie jest znane, jednak mogą one być

związane z opóźnionym rozwojem. Dawki te również odpowiadają około 1- do 5-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m².

W badaniu teratologicznym na królikach, przy dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/dobę podawanych ciężarnym królikom w okresie organogenezy występowała zwiększona częstość utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około 0,3 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 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

Każda kapsułka twarda zawiera następujące substancje pomocnicze:

Skrobia kukurydziana

Kopowidon

Poloksamer 407

Magnezu stearynian

Skład osłonki kapsułki: żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172) (kapsułki 400 mg), żelaza tlenek żółty (E 172) (kapsułki 300 i 400 mg), woda oczyszczona

Skład tuszu do nadruku: szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, indygo karmin (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki z HDPE oraz blistry z Aluminium/Aluminium: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki pakowane są w blistry z PVC/PVDC/Aluminium, blistry z Aluminium/Aluminium lub butelki z HDPE.

Wielkości opakowań:

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium lub Aluminium/Aluminium: 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 kapsułek.

Butelka z HDPE: 100 lub 500 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

100 mg – 23821
300 mg – 23822
400 mg - 23823

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2021

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.01.2023