CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabapentin Teva, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana 800 mg zawiera 800 mg gabapentyny *(Gabapentinum).*

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane, 800 mg:
Biała lub biaława, owalna tabletka powlekana z fazowanymi krawędziami.
Po jednej stronie wytłoczony jest numer „7174”, po drugiej „93”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentyna jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentyna wskazana jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla wszystkich wskazań schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia podano w Tabeli 1. Schemat ten zaleca się u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. Instrukcje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat podano w osobnym podpunkcie w dalszej części niniejszego punktu.
W przepadku zalecenia niższego dawkowania, dla którego nie mogą być stosowane te moce, są dostępne inne moce i postacie farmaceutyczne.

TABELA 1		
SCHEMAT DAWKOWANIA NA POCZĄTKU LECZENIA		
Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.
300 mg raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę

Przerwanie stosowania gabapentyny
Zgodnie z obecnie stosowaną praktyką kliniczną, jeśli konieczne jest przerwanie stosowania gabapentyny, należy to czynić 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 pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobowa powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przełomowym.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze
Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna osiągana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez około trzy 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 dobowa powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między 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 lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmianę stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.

Obwodowy ból neuropatyczny

Dorośli
Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki w sposób opisany w Tabeli 1. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można dalej zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, takiego jak bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytym półpaścu, w badaniach klinicznych przez czas dłuższy niż 5 miesięcy. Jeżeli pacjent wymagał będzie podawania leku przez więcej niż 5 miesięcy z powodu obwodowego bólu neuropatycznego, lekarz prowadzący powinien ocenić stan kliniczny pacjenta i potrzebę dodatkowego leczenia.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej, stosując mniejsze dawki albo wydłużając odstęp między kolejnym zwiększeniem 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). U pacjentów w podeszłym wieku częściej może występować senność, obrzęki obwodowe i astenia.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, można wykorzystać kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

TABELA 2
DAWKOWANIE GABAPENTYNY U DOROSŁYCH W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA WYDOLNOŚCI 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 dobowa powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych. Zmniejszenie dawki stosuje się u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <79 ml/min).
[b] Dawkę dobową 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

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali gabapentyny, zaleca się podanie dawki wysycającej wynoszącej 300 do 400 mg, a następnie 200 do 300 mg gabapentyny po każdych 4 godzinach hemodializy. W dniach między 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 dodatkowo 200 do 300 mg po każdych 4 godzinach hemodializy.

Sposób podawania

Lek przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki powlekane można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek należy połykać w całości popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą pomocniczych wymienionych 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 pojawią 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 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 (patrz punkt 4.8).

Myśli i zachowania samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zaobserwowano u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań z placebo, oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm powstawania tego ryzyka 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 pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem 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 rozwinie się ostre zapalenie trzustki, należy rozważyć odstawienie gabapentyny (patrz punkt 4.8).

Napady drgawkowe

Choć brak dowodów na występowanie napadów drgawkowych z odbicia po zastosowaniu gabapentyny, nagłe odstawienie leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z padaczką może wywołać stan padaczkowy (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, także 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, w celu osiągnięcia monoterapii gabapentyną, u pacjentów opornych na terapię leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym, mają mały odsetek powodzeń.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny lek 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 produktu do obrotu raportowano występowanie stanów splątania, utraty przytomności oraz zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili 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 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 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 (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 senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów z bólem neuropatycznym w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Oprócz tego badania kliniczne nie wskazują, aby profil zdarzeń niepożądanych w obu grupach się różnił.

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 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.

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. 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 może wskazywać na uzależnieniu od leku. 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)

Miastenia

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

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.

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, uspokojenia polekowego oraz zgonu, związanych z jednoczesnym stosowaniem gabapentyny 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), którym 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 AUC dla 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 fenobarbitalem, fenytoiną, kwasem walproinowym ani karbamazepiną.

Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe jest podobna.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków neutralizujących sok żołądkowy zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.

Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.

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

4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

Ciąża

Zagrożenia związane z padaczką oraz ogólnie ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym, a 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 należy zrewidować. U kobiet leczonych na padaczkę nie wolno nagle odstawiać przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, gdyż może to spowodować przełomowe napady drgawkowe, które mogą grozić poważnymi konsekwencjami zarówno dla matki, jak i dla 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.

Zagrożenia 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 wyższego 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.

Istniały ograniczone dowody na wyższe ryzyko 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 małogłowia u noworodków kobiet narażonych na działanie gabapentyny.

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

U noworodków narażonych *in utero* na działanie gabapentyny zgłaszano noworodkowy zespół odstawienia. Ekspozycja na gabapentynę i opioidy w okresie ciąży może zwiększyć ryzyko wystąpienia noworodkowego zespołu odstawienia. Noworodki powinny być dokładnie monitorowane.

Karmienie piersią

Gabapentyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, należy zachować ostrożność podając ten lek kobietom karmiącym piersią. Gabapentyna może być stosowana u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy korzyści w sposób oczywisty 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 obsługiwania maszyn

Gabapentyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia mechaniczne w ruchu. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia lub zaraz po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania 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 według klasy i częstości ich występowania (bardzo częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadkie (<1/10 000). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, zaliczano je do kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania. Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano do grupy o nieznanej częstości występowania (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych) i zapisano poniżej kursywą.

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania uporządkowano według malejącego nasilenia tych działań.

Układ	*Działania niepożądane*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo częste:	zakażenia wirusowe
Częste:	zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częste:	leukopenia
Nieznana:	*małopłytkowość*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt częste:	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Nieznana:	*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)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częste:	jadłowstręt, wzmożone łaknienie
Niezbyt częste:	hiperglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Rzadkie:	hipoglikemia (najczęściej obserwowana u pacjentów z cukrzycą)
Nieznana:	*hiponatremia*
Zaburzenia psychiczne	
Częste:	wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia
Niezbyt często:	*pobudzenie*
Nieznana:	*myśli samobójcze, omamy, uzależnienie od leku*

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częste:	senność, zawroty głowy, ataksja
Częste:	drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy
Niezbyt częste:	zmniejszona ruchliwość, zaburzenia psychiczne
Rzadko:	utrata przytomności
Nieznana:	*inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoza, dyskinezy, dystonia)*

Zaburzenia oka

Częste:	zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Częste:	zawroty głowy
Nieznana:	*szum uszny*

Zaburzenia serca

Niezbyt częste:	kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Częste:	nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częste:	duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa
Rzadko:	depresja oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste:	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:	*zapalenie trzustki*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana:	*zapalenie wątroby, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste:	obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako siniaki wynikłe z urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Nieznana:	*zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi* (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częste:	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie
Nieznana:	*rabdomioliza*, *drgawki kloniczne mięśni, zaostrzenie miastenii*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana:	*ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częste:	impotencja
Nieznana:	*hipertrofia piersi, ginekomastia, zaburzenia czynności seksualnych (w tym zmiany libido, zaburzenia ejakulacji oraz brak orgazmu)*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo częste:	uczucie zmęczenia, gorączka

Częste:	obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Niezbyt częste:	obrzęki uogólnione
Nieznana:	*objawy odstawienia*, bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku ze stosowaniem gabapentyny.*

Badania diagnostyczne

Częste:	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbyt częste:	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AspAT), SGPT (AlAT) oraz bilirubiny
Nieznana:	*zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi*

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częste:	przypadkowe urazy, złamania, otarcie
Niezbyt często:	upadki

* Po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, zwykle w ciągu 48 godzin (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy między 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 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
Fax: + 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 dawkami do 49 g nie obserwowano ostrych, zagrażających życiu działań toksycznych. Do objawów przedawkowania należały: zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźna mowa, senność, utrata przytomności, ospałość i łagodna biegunka. U wszystkich pacjentów nastąpiło pełne wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie wchłaniania gabapentyny po większych jej dawkach może ograniczać ilość wchłoniętego leku po przedawkowaniu i minimalizować tym samym jego działania toksyczne.

Przedawkowanie gabapentyny, szczególnie w połączeniu z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, może powodować śpiączkę.

Choć 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 zastosowanie hemodializy może być wskazane.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe
Kod ATC: N02BF01

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 (α2δ), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Sugerowano, że wiązanie z podjednostką α2δ może przyczyniać się do działania przeciwdrgawkowego gabapentyny u zwierząt. Wyniki szerokiego zestawu badań nie wskazują na istnienie innych miejsc wiązania tego produktu leczniczego poza podjednostką α2δ.

Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką α2δ, może dojść do zmniejszenia uwalniania przekaźników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Takie działanie może być podstawą działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi nie zostało dotychczas ustalone.

Gabapentyna także wykazuje skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Sugerowano, że swoiste wiązanie gabapentyny z podjednostką α2δ 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 wspomagającej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało widoczną, ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (po fakcie) odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku nie wykazały statystycznie istotnego wpływu wieku, ani jako zmiennej ciągłej, ani dychotomicznej (grupy wiekowe 3-5 oraz 6-12 lat). Dane ze wspomnianych analiz *post-hoc* podsumowano w poniższej tabeli:

Odpowiedź (≥50% popraw) w zależności od leczenia i wieku populacji MITT*			
Kategoria wiekowa	Placebo	Gabapentyna	Wartość - P
<6 lat	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
Od 6 do 12 lat	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Populacja MITT (zmodyfikowana populacja oceniana według zasady „intent to treat") została określona jako: wszyscy pacjenci zrandomizowani do analizowanego leczenia, którzy poza tym mieli nadające się do oceny dzienniczki napadów z zapisami z 28 dni, zarówno z okresu przed terapią, jak i podczas podwójnie ślepej fazy.

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 zwiększeniem dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna kapsułki 300 mg wynosi około 60%. Nie stwierdzono, aby pożywienie, w tym dieta bogatotłuszczowa, miało klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę gabapentyny.

Farmakokinetyki gabapentyny nie zmienia też wielokrotne podawanie. Choć w badaniach klinicznych stężenie gabapentyny w osoczu wahało się od 2 μg/ml do 20 μg/ml, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w Tabeli 3.

Tabela 3
Podsumowanie średnich parametrów farmakokinetycznych gabapentyny w stanie stacjonarnym podczas stosowania leku co 8 godzin (%CV)

Parametr farmakokinetyczny	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	średnio	%CV	średnio	%CV	średnio	%CV
C_{max} (μg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (μg·h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	brak danych	brak danych	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksymalne stężenie leku 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 leku w osoczu w zależności od czasu dla okresu od podania leku do 8 godzin po podaniu
Ae% = odsetek dawki, która została wydalona z moczem w postaci niezmienionej od chwili podania leku do 8 godzin po podaniu

Dystrybucja

Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza i jej objętość dystrybucji wynosi 57,7 litrów. U pacjentów z padaczką stężenie gabapentyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 20% stężenia w stanie stacjonarnym osiąganego w osoczu. Gabapentyna obecna jest w mleku kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

Brak dowodów na to, że organizm ludzki metabolizuje gabapentynę. Nie indukuje ona wątrobowych oksydaz o mieszanej funkcji uczestniczących w metabolizmie leków.

Eliminacja

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

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens gabapentyny z osocza jest zmniejszony. Stała szybkości eliminacji gabapentyny, klirens z osocza oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.
Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osób (rozpiętość wieku od 1 miesiąca do 12 lat). Stężenie gabapentyny w osoczu u dzieci w wieku powyżej 5 lat jest na ogół podobne do stwierdzanego u dorosłych przy przeliczeniu dawki leku w mg na kilogram masy ciała. W badaniu farmakokinetyki, przeprowadzonym u 24 zdrowych dzieci w wieku od 1 miesiąca do 48 miesięcy, stwierdzono ekspozycję (AUC) mniejszą o około 30%, mniejsze stężenie C_{max} i zwiększony klirens w przeliczeniu na masę ciała, w porównaniu do dostępnych danych, zgłaszanych dla dzieci w wieku powyżej 5 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Dostępność biologiczna gabapentyny (odsetek wchłoniętej dawki) zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co wpływa na nieliniowość parametrów farmakokinetycznych, do których zalicza się parametr dostępności biologicznej (F), np. Ae%, CL/F, V_d/F. Farmakokinetykę procesu 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 pokarmem. Dawki podawanej gabapentyny wynosiły 200, 600 i 2000 mg/kg mc./dobę w przypadku myszy i 250, 1000 i 2000 mg/kg mc./dobę w przypadku szczurów. Statystycznie znamienny wzrost częstości występowania nowotworów z komórek zrazikowych trzustki stwierdzono wyłącznie u samców szczura przy największej dawce gabapentyny. Maksymalne stężenie gabapentyny w osoczu szczurów otrzymujących dawkę 2000 mg/kg mc./dobę 10-krotnie przekraczało stężenia leku w osoczu u ludzi otrzymujących 3600 mg gabapentyny na dobę. Nowotwory z komórek zrazikowych trzustki to nowotwory o niskim stopniu złośliwości – nie wpływały na przeżywalność samców szczurów, nie dawały przerzutów, nie naciekały okolicznych tkanek i były podobne do nowotworów obserwowanych u zwierząt kontrolnych. Znaczenie rozwoju wspomnianych nowotworów z komórek zrazikowych trzustki występujących u samców szczura dla ryzyka rakotwórczego u ludzi jest niejasne.

Działanie mutagenne

Nie wykazano, aby gabapentyna miała potencjał genotoksyczny. W standardowych oznaczeniach *in vitro* opartych na komórkach bakterii lub ssaków lek ten nie wykazywał działania mutagennego. Gabapentyna nie powodowała strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach ssaków ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, i nie indukowała powstawania mikrojąderek w szpiku kostnym chomika.

Negatywny wpływ na płodność

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, jeżeli chodzi o płodność czy rozrodczość, u szczurów, którym podawano dawki do 2000 mg/kg mc. (około 5-krotnie przekraczająca maksymalną dawkę u człowieka wyrażoną w mg/m^2).

Działania teratogenne

Gabapentyna nie zwiększała częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z kontrolą u potomstwa myszy, szczurów i królików w dawkach do odpowiednio 50, 30 i 25 razy większych niż dobowa dawka u ludzi wynosząca 3600 mg (dawki te odpowiadały odpowiednio czterokrotności, pięciokrotności i ośmiokrotności dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2).

U gryzoni gabapentyna powodowała opóźnienie kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgów, kończyn przednich i tylnych, co wskazywałoby na opóźnienie rozwoju płodowego. Efekty te obserwowano, kiedy ciężarne myszy w okresie organogenezy otrzymywały doustnie dawki wynoszące 1000 lub 3000 mg/kg mc./dobę oraz kiedy szczury otrzymywały dawki wynoszące 2000 mg/kg mc. 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/m^2.

Działania teratogennego nie stwierdzono u ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 500 mg/kg mc./dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m^2).

W badaniu płodności i ogólnej rozrodczości szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania wodniaka moczowodu i (lub) wodonercza po dawce wynoszącej 2000 mg/kg mc./dobę, po dawce wynoszącej 1500 mg/kg mc./dobę w badaniu teratologicznym, oraz dawce wynoszącej 500, 1000 i 2000 mg/kg mc./dobę w badaniu perinatalnym 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/m^2.

W badaniu teratologicznym na królikach po dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg mc./dobę podawanych ciężarnym królikom w okresie organogenezy miała miejsce zwiększona częstość występowania utraty płodu po zagnieżdżeniu. Dawki te odpowiadają około 0,3 do 8-krotności dawki dobowej u człowieka wynoszącej 3600 mg w przeliczeniu na mg/m^2. Marginesy bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykluczyć ryzyko wystąpienia tych skutków u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Kopowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon typ A
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelki: Butelki powinny być szczelnie zamknięte, przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Blistry: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blister z PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Aluminium
2. Blister z PVC-Aclar/Aluminium

Wielkości opakowań: 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11816

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.09.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.06.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2026 r.