

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabapentin Teva, 100 mg, kapsułki, twarde
Gabapentin Teva, 300 mg, kapsułki, twarde
Gabapentin Teva, 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 (kapsułka).

100 mg: kapsułka, twarda (długości około 16 mm), z białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem TV 3494 i jasnobrązowym nieprzezroczystym wieczkiem z białym nadrukiem TV 3494.

300 mg: kapsułka, twarda (długości około 19 mm), z żółtym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem TV 3495 i jasnobrązowym nieprzezroczystym wieczkiem z czarnym nadrukiem TV 3495.

400 mg: kapsułka, twarda (długości około 22 mm), z pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem TV 3496 i jasnobrązowym nieprzezroczystym wieczkiem z czarnym nadrukiem TV 3496.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Gabapentin Teva jest wskazany jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych z napadami wtórnymi uogólnionymi lub bez nich, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Gabapentin Teva wskazany jest do stosowania w monoterapii napadów częściowych z napadami wtórnymi uogólnionymi lub bez nich, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego

Gabapentin Teva wskazany jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych pólpaści 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.

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 robić 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 dobową 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 osiągnana 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 dobową 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. Alternatywnie, 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 jeden 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 określić potrzebę dodatkowej terapii.

Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania

U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z niską masą ciała, u pacjentów po przeszczepie narządu 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 zaburzoną czynnością nerek i (lub) poddawanych hemodializom zaleca się modyfikowanie dawkowania w sposób opisany w Tabeli 2. W celu zgodnego z zaleceniami dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, można wykorzystać kapsułki zawierające 100 mg gabapentyny.

Tabela 2. Dawkowanie gabapentyny u dorosłych w zależności od stopnia czynności nerek

Klirens kreatyniny (mL/min)	Całkowita dawka dobowaa (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. Zmniejszenie 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 hemodializom

W przypadku pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializom, 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 hemodializom 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

Podanie doustne.

Kapsułki można podawać niezależnie od posiłków, należy je 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)

Zgłaszano związane z leczeniem gabapentyną 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 sugerujące występowanie 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, nie wolno u tego pacjenta w żadnym momencie ponownie rozpoczynać 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 wymagające czynności ratunkowych. 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

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka. Przypadki myśli i zachowań samobójczych obserwowano u pacjentów leczonych gabapentyną w okresie po wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza. 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

Chociaż nie ma dowodu 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 niski stopień skuteczności.

Gabapentyna nie jest uważana za skuteczny lek w leczeniu napadów 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 wiązało się z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowych urazów (upadki). Po wprowadzeniu gabapentyny do obrotu raportowano występowanie stanów splątania, utraty przytomności oraz zaburzeń psychicznych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie zapoznają się z potencjalnymi skutkami stosowania leku.

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 stosują gabapentynę i morfinę, może dojść do wzrostu stężeń gabapentyny. Dawkę gabapentyny lub stosowanych jednocześnie produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym opioidów, należy odpowiednio zmniejszyć (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 (adjusted odds ratio; 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 podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z bólem neuropatycznym, senność, obrzęki obwodowe i osłabienie występowały u nieco większego odsetka pacjentów w wieku 65 lat i starszych aniżeli u pacjentów młodszych. Poza tymi ustaleniami badania kliniczne w tej grupie wiekowej 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 stosowanie, potencjalne nadużycie i uzależnienie

Gabapentyna może powodować uzależnienie od leku, mogące wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych. Notowano przypadki nadużywania i niewłaściwego stosowania. 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.

Pacjenci leczeni gabapentyną powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia od gabapentyny, takich jak rozwój tolerancji, eskalacja dawki i zachowania związane z poszukiwaniem środków uzależniających.

Objawy odstawienia

Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie anormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie. Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może wskazywać na uzależnienie od leku (patrz punkt 4.8). Pacjenta powinien zostać o tym poinformowany 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).

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją spontaniczne i opisane w literaturze przypadki depresji oddechowej, uspokojenia polekowego (sedacji) i zgonu, związanych ze stosowaniem gabapentyny jednocześnie z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym opioidami. 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 z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem 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. Dlatego 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 zaobserwowano interakcji gabapentyny z fenobarbitem, 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 noretynodron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.

Jednoczesne stosowanie gabapentyny z lekami zobojętniającymi zawierającymi 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.

Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny przez nerki, obserwowane podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma, jak się uważa, większego 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 kobiety 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 z powodu padaczki nie wolno nagle odstawić przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, 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.

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 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).

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

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 uważnie monitorowane.

Karmienie piersią

Gabapentyna przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wpływ gabapentyny na noworodki i niemowlęta karmione piersią nie jest znany, podczas podawania gabapentyny kobietom karmiącym piersią należy zachować ostrożność. Gabapentyna powinna 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 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 w przypadku pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny. 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 często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). 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 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia wirusowe
Często	zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	leukopenia
Częstość nieznana	<i>trombocytopenia</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje alergiczne (np. pokrzywka)
Częstość nieznana	<i>zespół nadwrażliwości (reakcje uogólnione ze zmiennymi objawami,</i>

	<i>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>myśli samobójcze, omamy, 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. choreoatetoz, dyskineza, dystonia)</i>
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
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, nieżyt nosa
Rzadko	depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość w jamie ustnej lub w gardle, wzdęcia z oddawaniem wiatrów
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 zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik
Częstość nieznana	<i>zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drżenie 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	obrzęk obwodowy, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
Niezbędnie często	obrzęki uogólnione
Częstość nieznana	<i>objawy odstawienia*, bóle w klatce piersiowej. Opisywano nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem gabapentyny a zgonem.</i>
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
Niezbędnie często	zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AST), SGPT (ALT) oraz bilirubiny
Częstość nieznana	<i>zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi</i>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka
Niezbędnie często	upadki

* Po przerwaniu krótkotrwałego i długotrwałego leczenia gabapentyną obserwowano objawy odstawienia. Objawy odstawienia mogą wystąpić krótko po przerwaniu leczenia, zwykle w ciągu 48 godzin. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: niepokój, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się, drżenie, ból głowy, depresja, uczucie anormalności, zawroty głowy i złe samopoczucie (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów odstawienia po przerwaniu stosowania gabapentyny może wskazywać na uzależnienie 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 między stosowaniem gabapentyny, a tym powikłaniem jest jednak niejasny (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatię ze zwiększonym stężeniem kinazy kreatynowej.

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli zgłaszano 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

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, letarg 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, trudności z oddychaniem, opadanie powiek, zmniejszenie aktywności lub pobudzenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; Gabapentynoidy, 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 neuroprzekazników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna wiąże się z wysokim powinowactwem z podjednostką $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) kanałów wapniowych bramkowanych napięciem. Sugerowano, 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 tego produktu leczniczego poza podjednostką $\alpha 2\delta$.

Dane z wielu przedklinicznych modeli 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 działania przeciwdrgawkowego gabapentyny. Znaczenie tych działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego u ludzi pozostaje do ustalenia.

Gabapentyna wykazuje także skuteczność w wielu przedklinicznych modelach bólu u zwierząt. Sugerowano, 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 wspomagającej napadów częściowych u dzieci w wieku od 3 do 12 lat wykazało numeryczną (liczbową), ale nieznaczącą statystycznie różnicę w 50% wskaźniku odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy gabapentyny w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy *post-hoc* (po fakcie) dotyczące wskaźników 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:

Tabela 3. Wskaźniki odpowiedzi według wieku

Odpowiedź ($\geq 50\%$ Poprawa) 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 $\mu\text{g/mL}$ do 20 $\mu\text{g/mL}$, stężenia te nie miały wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo czy skuteczność. Parametry farmakokinetyczne podano w tabeli 4.

Tabela 4. 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	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) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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 osoczowy oraz klirens nerkowy wykazują zależność proporcjonalną do klirensu kreatyniny.

Gabapentyna usuwana jest z osocza przez hemodializę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializom zaleca się modyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę gabapentyny u dzieci ustalono w grupie pięćdziesięciu zdrowych osób o rozpiętości 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/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 , Vd/F . Farmakokinetykę procesu eliminacji (parametry farmakokinetyczne, które nie obejmują 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 znamienne 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 u samców szczurów 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 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 mikrojąder 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/m²).

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 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 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 i podczas kopulacji 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 mc./dobę (około połowy dawki dobowej u człowieka wyrażonej w mg/m²).

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/m².

W badaniu teratologicznym na królikach po dawkach wynoszących 60, 300 i 1500 mg/kg/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/m². Marginesy bezpieczeństwa są niewystarczające, aby wykluczyć ryzyko wystąpienia tych skutków u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia kukurydziana
Mannitol (E421)
Talk (E553b)

Oślonka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Woda oczyszczona
Sodu laurylosiarczan

Tusze drukarskie:

Czarny tusz:

Szelak (E904)
Żelaza tlenek czarny (E172)

100 mg:

Biały tusz:

Szelak (E904)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry/blistry jednodawkowe

30 miesięcy

Butelka HDPE

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.

Blistry perforowane jednodawkowe PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 lub 200x1 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.

Butelki HDPE z zakrętką z PE zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierające: 50, 100 lub 200 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

100 mg; Pozwolenie nr: 29084

300 mg; Pozwolenie nr: 29085

400 mg; Pozwolenie nr: 29086

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2025 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.12.2025 r.