

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gabanox 100 mg tvrdé tobolky

Gabanox 300 mg tvrdé tobolky

Gabanox 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg gabapentinu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg gabapentinu.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 400 mg gabapentinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

100mg tvrdé tobolky:

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky (velikost 3) s bílou spodní i vrchní částí.

300mg tvrdé tobolky:

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky (velikost 1) se žlutou spodní i vrchní částí.

400mg tvrdé tobolky:

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky (velikost 0) s hnědou spodní i vrchní částí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Gabanox je indikován jako přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí od 6 let věku (viz bod 5.1).

Gabanox je určen k monoterapii parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí starších 12 let.

Léčba periferní neuropatické bolesti

Gabanox je indikován k léčbě periferní neuropatické bolesti, například bolestivé diabetické neuropatie a postherpetické neuralgie u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

V Tabulce 1 je popsáno titrační schéma pro zahájení léčby u všech indikací, které se doporučuje pro dospělé a děti od 12 let věku. Doporučené dávkování pro děti mladší 12 let je popsáno samostatně dále v tomto bodě.

Tabulka 1		
DÁVKOVACÍ SCHÉMA – ÚVODNÍ TITRACE		
1. den	2. den	3. den
300 mg 1x denně	300 mg 2x denně	300 mg 3x denně

Vysazení gabapentinu

Je-li zapotřebí ukončit léčbu gabapentinem, podle současné klinické praxe se doporučuje provádět vysazení postupně po dobu minimálně 1 týdne bez ohledu na indikaci.

Epilepsie

Epilepsie obvykle vyžaduje dlouhodobou léčbu. Dávkování je stanoveno ošetřujícím lékařem podle individuální snášenlivosti a účinnosti.

Dospělí a dospívající:

V klinických studiích bylo účinné dávkovací rozmezí 900 až 3 600 mg denně. Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v Tabulce 1 nebo podáním dávky 300 mg 3x denně 1. den. Poté je možné dávku dále zvyšovat po dávkách 300 mg denně každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3 600 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1 800 mg denně je jeden týden, k dosažení 2 400 mg denně dva týdny a k dosažení 3 600 mg denně tři týdny. V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány dávkování až do 4 800 mg denně. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek. Aby se zabránilo nástupu křečí, nesmí maximální interval mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami překročit 12 hodin.

Děti ve věku od 6 let a starší:

Úvodní dávka by měla být v rozmezí 10 až 15 mg/kg/den a účinné dávky je dosaženo postupnou titrací přibližně během 3 dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí starších 6 let je 25 až 35 mg/kg/den. V dlouhodobé klinické studii bylo dávkování až do 50 mg/kg/den dobře snášeno. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek, maximální interval mezi po sobě jdoucími dávkami nesmí překročit 12 hodin.

Pro optimalizaci léčby gabapentinem není nutná kontrola plazmatických hladin gabapentinu. Gabapentin může být dále používán v kombinaci s jinými antiepileptickými přípravky, bez obav o změny plazmatických koncentrací gabapentinu nebo sérové koncentrace jiných antiepileptik.

Periferní neuropatická bolest

Dospělí:

Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v Tabulce 1. Případně může být úvodní dávka 900 mg denně podána ve 3 stejně velkých dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po dávkách 300 mg denně každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3 600 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1 800 mg denně je jeden týden, k dosažení 2 400 mg denně dva týdny a k dosažení 3 600 mg denně tři týdny.

Účinnost a bezpečnost při léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, nebyla v klinických studiích zjišťována pro léčebné období delší než 5 měsíců. Vyžaduje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, musí ošetřující

lékař vyhodnotit klinický stav pacienta a rozhodnout o nutnosti další léčby.

Pokyny pro všechny indikace

Zvyšování dávky u pacientů s celkově špatným zdravotním stavem, tj. s nízkou tělesnou hmotností, po transplantacích apod., má probíhat pomaleji, buď za použití nižších dávek, nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávek.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat úpravu dávkování vzhledem ke snižující se funkci ledvin s věkem (viz Tabulka 2). U starších pacientů mohou být častější somnolence, periferní otoky a astenie.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů se doporučuje dávkování upravit, jak je popsáno v Tabulce 2. U pacientů s nedostatečností ledvin lze použít tobolky gabapentinu 100 mg.

Tabulka 2	
DÁVKOVÁNÍ GABAPENTINU U DOSPĚLÝCH PODLE FUNKCE LEDVIN	
Clearance kreatininu (ml/min)	Celková denní dávka ^a (mg/den)
≥ 80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^a Celkovou denní dávku je nutno rozdělit do 3 dávek. Snižené dávkování je pro pacienty s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

^b 150mg denní dávka se podává jako 300 mg obden.

^c U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min se denní dávka snižuje v poměru ke clearance kreatininu (např. pacient s clearance kreatininu 7,5 ml/min by měl užívat polovinu denní dávky pacienta s clearance kreatininu 15 ml/min).

Použití u pacientů na hemodialýze

U anurických pacientů, kteří podstupují hemodialýzu a kteří dosud nedostávali gabapentin, se doporučuje úvodní dávka 300 až 400 mg, a dále 200 až 300 mg gabapentinu po každých 4 hodinách hemodialýzy. Ve dnech, kdy neprobíhá hemodialýza, by neměla léčba gabapentinem probíhat.

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují hemodialýzu, se udržovací dávka gabapentinu stanovuje podle doporučení uvedených v Tabulce 2. K udržovací dávce se navíc doporučuje přidat po každých 4 hodinách dialýzy dávku 200 až 300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

Gabanox se podává s jídlem nebo bez jídla, polyká se vcelku a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou gabapentinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být při předepisování léku upozorněni na známky a příznaky těchto kožních nežádoucích účinků a je nutné je pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto nežádoucí účinky, je třeba gabapentin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby). Pokud se u pacienta užívajícího gabapentin rozvinuly závažné nežádoucí účinky jako SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být u tohoto pacienta léčba gabapentinem nikdy znovu zahájena.

Anafylaxe

Gabapentin může způsobovat anafylaxi. Známky a příznaky u hlášených případů zahrnovaly dušnost, otok rtů, krku a jazyka a hypotenzi vyžadující akutní léčbu. Pacienty je třeba poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků anafylaxe, přestali gabapentin užívat a ihned vyhledali lékařskou péči (viz bod 4.8).

Sebevražedné představy a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptických přípravků rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených gabapentinem pozorovány případy sebevražedných představ a chování (viz bod 4.8).

Pacienty (a jejich ošetřovatele) je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných představ nebo chování. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. V případě sebevražedných představ a chování je třeba zvážit přerušení léčby gabapentinem.

Akutní pankreatitida

Onemocní-li pacient léčený gabapentinem akutní pankreatitidou, je třeba zvážit přerušení léčby (viz bod 4.8).

Záchvaty

Přestože nebyl u gabapentinu pozorován rebound fenomén, náhlé vysazení antikonvulziv může u epileptických pacientů přivodit status epilepticus (viz bod 4.2).

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků se po použití gabapentinu může u některých pacientů objevit zvýšení frekvence záchvatů nebo nový typ záchvatů.

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků bývá pokus o vysazení přídatné antiepileptické léčby u refrakterních pacientů, kteří dosud užívali více než jeden antiepileptický přípravek, a zavedení monoterapie gabapentinem, málo úspěšný.

Gabapentin není účinný při léčbě primárně generalizovaných záchvatů, jako jsou absence, a může u některých pacientů tyto záchvaty zhoršit. Proto je třeba u pacientů se smíšenými záchvaty včetně absencí gabapentin používat s opatrností.

Léčba gabapentinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, což by mohlo zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu). Po uvedení přípravku na trh byly rovněž hlášeny případy zmatenosti, ztráty vědomí a mentální poruchy. Proto je třeba pacienty upozornit, aby postupovali opatrně, dokud se dobře neobeznámí s potenciálními účinky tohoto léku.

Myasthenia gravis

Gabapentin je třeba používat s opatrností u pacientů s myasthenia gravis, protože po uvedení na trh byly hlášeny případy exacerbace myasthenia gravis v souvislosti s gabapentinem.

Souběžné užití s opioidy a jinými přípravky způsobujícími útlum CNS

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu s přípravky způsobujícími útlum centrálního nervového systému (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat příznaky deprese centrálního nervového systému (CNS), jako je somnolence, sedace a respirační deprese. U pacientů, kteří užívají gabapentin a morfium současně, může dojít ke zvýšení koncentrace gabapentinu. Dávka gabapentinu nebo souběžně užívaných přípravků způsobujících útlum CNS, včetně opioidů, má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Při předepisování gabapentinu souběžně s opioidy se doporučuje opatrnost kvůli riziku útlumu CNS. V populační, observační, vnořené případové kontrolní studii uživatelů opioidů bylo společné předepisování opioidů a gabapentinu spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí souvisejících s opioidy ve srovnání se samotným užíváním opioidů na předpis (upravený poměr šancí [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 až 1,88, $p < 0,001$]).

Respirační deprese

Gabapentin je spojován se závažnou respirační depresí. Vyšší riziko výskytu tohoto závažného nežádoucího účinku může hrozit pacientům se zhoršenou respirační funkcí, respiračním nebo neurologickým onemocněním, poruchou funkce ledvin, souběžným užíváním látek tlumících CNS a starším osobám. U těchto pacientů může být nutné upravit dávku.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a více nebyly systematické studie s gabapentinem prováděny. V jedné dvojitě zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů ve věku 65 let a více objevily častěji než u mladších pacientů: somnolence, periferní otoky a astenie. Kromě těchto zjištění však klinické výzkumy u této věkové skupiny nenaznačují, že by byl profil nežádoucích účinků jiný než u mladších pacientů.

Pediatrická populace

Účinky dlouhodobé léčby (přesahující 36 týdnů) gabapentinem na učení, inteligenci a vývoj dětí a dospívajících nebyly adekvátně studovány. Přínosy dlouhodobé léčby je nutné zvážit vzhledem k případnému riziku léčby.

Nesprávné použití, možnost zneužití a závislost

Gabapentin může způsobit lékovou závislost, která se může objevit při terapeutických dávkách. Byly hlášeny případy zneužívání a nesprávného používání gabapentinu. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti na gabapentinu. U těchto pacientů má být gabapentin používán s opatrností. Před předepsáním gabapentinu má být u pacienta pečlivě zhodnoceno riziko nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti.

Pacienti léčení gabapentinem mají být monitorováni z hlediska známek a příznaků nesprávného

používání, zneužívání nebo závislosti na gabapentinu, jako jsou rozvoj tolerance, zvyšování dávek a chování za účelem vyhledávání léku.

Příznaky z vysazení

Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem, nebo po snížení jeho dávky byly pozorovány příznaky z vysazení (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomnii, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrat' a malátnost. Výskyt příznaků z vysazení může být známkou lékové závislosti. Pokud má být gabapentin vysazen nebo má být jeho dávka snížena, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Falešně pozitivní výsledky mohou být získány při semikvantitativním stanovení celkové bílkoviny v moči testovacími proužky. Z těchto důvodů se doporučuje ověřit takovýto pozitivní výsledek proužkového testu metodami založenými na odlišných analytických principech, jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda, nebo použít tyto alternativní metody hned od začátku.

Přípravek Gabanox obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Existují spontánní hlášení a v literatuře publikované kazuistiky respirační deprese, sedace a úmrtí spojené s gabapentinem při souběžném podávání s přípravky způsobujícími útlum CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři kombinaci gabapentinu s opiody za zvláštní problém, zejména u křehkých pacientů, starších pacientů, u pacientů se závažným základním respiračním onemocněním, při polyfarmacii a u pacientů s poruchami zneužívání návykových látek.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (N=12) byly 2 hodiny před podáním tobolky 600 mg gabapentinu podávány tobolky morfinu s řízeným uvolňováním (60 mg). Průměrná AUC gabapentinu se zvýšila o 44 % v porovnání s gabapentinem podávaným bez morfinu. Proto je nutné u pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu opioidy, sledovat příznaky deprese CNS, jako je somnolence, sedace a respirační deprese, a přiměřeně snížit dávku gabapentinu nebo opioidu.

Nebyly pozorovány interakce mezi gabapentinem a fenobarbitalem, fenytoinem, kyselinou valproovou a karbamazepinem.

Farmakokinetika gabapentinu v ustáleném stavu je obdobná u zdravých jedinců a u pacientů s epilepsií užívajících tyto antiepileptické přípravky.

Současné podání gabapentinu a perorálních kontraceptiv obsahujících norethindron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku v ustáleném stavu ani jedné z těchto látek.

Současné podání gabapentinu a antacid obsahujících hliník a hořčík snižuje biologickou dostupnost gabapentinu až o 24 %. Gabapentin by měl být podán nejdříve 2 hodiny po podání antacida.

Probenecid nemění vylučování gabapentinu ledvinami.

Při současném podávání cimetidinu je mírně sníženo vylučování gabapentinu ledvinami, což pravděpodobně nemá klinický význam.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko epilepsie a antiepileptik (AED) obecně

Ženám ve fertilním věku a zvláště ženám plánujícím těhotenství a ženám, které jsou těhotné, mají být poskytnuty odborné informace týkající se potenciálního rizika pro plod způsobeného záchvaty i antiepileptiky. Potřeba antiepileptické léčby má být přezkoumána, pokud žena plánuje otěhotnět. Není vhodné náhle vysadit antiepileptickou léčbu, protože to může vést k náhlému výskytu záchvatů, což může mít závažné důsledky pro matku i dítě. Kdykoli je to možné, má být preferována monoterapie, protože léčba více AED by mohla být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na použitých antiepileptících.

Riziko užívání gabapentinu

Gabapentin přechází přes lidskou placentu.

Údaje ze severské observační studie, která zahrnovala více než 1700 těhotenství vystavených gabapentinu v prvním trimestru neprokázaly vyšší riziko závažných vrozených malformací u populace vystavené gabapentinu ve srovnání s neexponovanou populací a ve srovnání s populací vystavenou pregabalínu, lamotriginu a pregabalínu nebo lamotriginu. Stejně tak nebylo pozorováno zvýšené riziko neurovývojových poruch u dětí vystavených gabapentinu během těhotenství.

Existují omezené důkazy o vyšším riziku nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu, ale ne o narození mrtvého dítěte, porodní hmotností nízké vzhledem ke gestačnímu věku, nízkém Apgar skóre po 5 minutách a mikrocefalii u novorozenců žen vystavených gabapentinu.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Gabapentin lze použít během prvního trimestru těhotenství.

U novorozenců vystavených *in utero* gabapentinu byl hlášen novorozenecký syndrom z vysazení. Riziko novorozeneckého syndromu z vysazení může zvýšit současná expozice gabapentinu a opioidům během těhotenství. Novorozence je třeba pečlivě monitorovat.

Kojení

Gabapentin se vylučuje do mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojenců, je nutné podávat gabapentin kojícím matkám s opatrností. Gabapentin lze podávat kojícím matkám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převyší rizika.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gabapentin může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit auto nebo obsluhovat stroje. Gabapentin působí na centrální nervový systém a může vyvolat ospalost, závratě nebo jiné podobné příznaky. I kdyby tyto příznaky byly pouze mírného nebo středního stupně, tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné pro pacienty, kteří řídí nebo obsluhují stroje. To platí především na začátku léčby a v období, kdy je zvyšována dávka.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované z klinických studií s epilepsií (přídavná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle kategorie a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). Byl-li nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s odlišnými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností.

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou níže uvedeny s četností „není známo“ kurzívou (četnost z dostupných údajů nelze určit).

V rámci kategorie jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

MedDRA – třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	Virové infekce
Časté	Pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močového traktu, infekce, otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Není známo	<i>Trombocytopenie</i>
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Alergické reakce (např. kopřivka)
Není známo	<i>Syndrom precitlivělosti, systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, zánět jater, lymfadenopatii, eosinofilii, případně jiné projevy a příznaky, anafylaxe (viz bod 4.4)</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Vzácné	Hypoglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Není známo	<i>Hyponatremie</i>
Psychiatrické poruchy	
Časté	Hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	Agitovanost
Není známo	<i>Halucinace, sebevražedné představy, léková závislost</i>
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Somnolence, závratě, ataxie
Časté	Křeče, hyperkineze, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, bolest hlavy, pocity jako je parestézie, hypestézie, poruchy koordinace, nystagmus, zvýšené, snížené nebo chybějící reflexy
Méně časté	Hypokineze, mentální porucha
Vzácné	Ztráta vědomí
Není známo	<i>Jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)</i>
Poruchy oka	
Časté	Poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Není známo	<i>Tinitus</i>
Srdeční poruchy	
Méně časté	Palpitace
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze, vazodilatace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dušnost, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida
Vzácné	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení, nauzea, anomálie zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence
Méně časté	Dysfagie
Není známo	<i>Pankreatitida</i>
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	<i>Hepatitida, žloutenka</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Otok obličeje, purpura, nejčastěji popsána jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Není známo	<i>Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, polékový hypereozinofilní syndrom (viz bod 4.4), erythema multiforme, angioedém, alopecie</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Není známo	<i>Rhabdomyolýza, myoklonus, exacerbace myasthenia gravis</i>
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	<i>Akutní selhání ledvin, močová inkontinence</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Není známo	<i>Hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, horečka
Časté	Periferní otoky, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	Generalizované otoky
Není známo	<i>Abstinenční příznaky*, bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem.</i>
Vyšetření	
Časté	Snížení počtu bílých krvinek, přírůstek tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu
Není známo	<i>Zvýšení hladiny krevní kreatinofosfokinázy</i>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	Náhodné zranění, zlomenina, odřeniny
Méně časté	Pád

*Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem, nebo po snížení jeho dávky byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení nebo snížení dávky, obvykle do 48 hodin (viz bod 4.4).

Během léčby gabapentinem byly hlášeny případy akutní pankreatitidy. Spojitost s gabapentinem není jasná (viz bod 4.4).

U pacientů na hemodialýze z důvodu konečného stádia renálního selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatinokinázy.

Pouze ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. U dětí bylo v klinických studiích také často hlášeno agresivní chování a hyperkineze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při dávce gabapentinu do 49 g nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Mezi symptomy předávkování patří závratě, dvojité vidění, poruchy artikulace, ospalost, ztráta vědomí, letargie a mírný průjem. Všichni pacienti se po podpůrné léčbě zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vysokých dávkách může omezit absorpci léčivé látky při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zejména v kombinaci s dalšími léčivými přípravky tlumícími CNS, může vyvolat kóma.

I když lze gabapentin odstranit hemodialýzou, není podle dosavadních zkušeností obvykle zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou renální funkce však může být hemodialýza indikována.

Po podání dávek až 8 000 mg/kg myším a potkanům nebyla určena perorální letální dávka gabapentinu. Příznaky akutní toxicity u zvířat zahrnovaly ataxii, obtížné dýchání, ptózu, sníženou aktivitu nebo excitaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, ATC kód: N02BF01

Mechanismus účinku

Gabapentin snadno prostupuje do mozku a zabraňuje záchvatům v řadě zvířecích modelů epilepsie. Gabapentin nemá afinitu k receptoru GABAA ani k receptoru GABAB ani nemění metabolismus GABA. Neváže se na jiné neurotransmiterové receptory v mozku a nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin se s vysokou afinitou váže na podjednotku $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) napětově řízených kalciových kanálů a má se za to, že se vazba na podjednotku $\alpha 2\delta$ může podílet na protizáchvatových účincích gabapentinu u zvířat. Rozsáhlý panelový screening nenaznačuje žádný jiný cíl tohoto léku než podjednotku $\alpha 2\delta$.

Důkazy z několika předklinických modelů ukazují, že farmakologická aktivita gabapentinu může být zprostředkována vazbou na podjednotku $\alpha 2\delta$ prostřednictvím snížení uvolňování excitačních neurotransmiterů v oblastech centrálního nervového systému. Taková aktivita může tvořit základ protizáchvatového působení gabapentinu. Význam tohoto působení gabapentinu pro antikonvulzivní účinky u člověka je ještě třeba určit.

Gabapentin rovněž vykazuje účinnost na několika předklinických zvířecích modelech bolesti. Má se za to, že specifická vazba gabapentinu na podjednotku $\alpha 2\delta$ vede k několika různým akcím, které mohou být zodpovědné za analgetické působení na zvířecích modelech. K analgetickému působení gabapentinu může dojít v páteřní míše a rovněž ve vyšších mozkových centrech prostřednictvím interakcí se sestupnými inhibičními drahami bolesti. Význam těchto předklinických vlastností pro klinické působení u člověka není znám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie přídatné léčby parciálních záchvatů u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 let ukázala numerický, avšak nikoli statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání s placebem ve skupině pacientů s odpovědí 50 %. Doplnující post-hoc analýza odpovědí na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální, ani jako binární veličina (věkové skupiny 3 až 5 a 6 až 12 let).

Data z této post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce:

Odpověď ($\geq 50\%$ zlepšení) na léčbu a věk MITT* populace			
Věková kategorie	Placebo	Gabapentin	Hodnota P
< 6 let	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 až 12 let	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

*Modifikovaná „intent to treat“ populace (MITT) je definována jako všichni pacienti randomizováni do studie, kteří zároveň měli vyhodnotitelné deníky se záznamy záchvatů během 28 dnů v období před léčbou ve studii i během dvojité zaslepené fáze léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gabapentinu je maximálních koncentrací gabapentinu v plazmě dosaženo přibližně za 2 až 3 hodiny. Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) má tendenci klesat s rostoucí dávkou. Absolutní biologická dostupnost 300 mg tobolky je přibližně 60 %. Jídlo, včetně tučné stravy, nemá klinický význam na farmakokinetiku gabapentinu. Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáním. Přestože obecně byly v klinických studiích plazmatické koncentrace gabapentinu v rozmezí 2 až 20 $\mu\text{g/ml}$, tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost a účinnost.

Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3

Souhrn středních (% CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu po podání každých osm hodin

Farmakokinetický parametr	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Průměr	% CV	Průměr	% CV	Průměr	% CV
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (hod)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (hod)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
A_e (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
C_{\max} = maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu						
t_{\max} = doba dosažení C_{\max}						

$t_{1/2}$ = poločas eliminace
 $AUC_{(0-8)}$ = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v době 0 až 8 hodin po podání dávky
 A_e (%) = procento dávky vyloučené do moči v nezměněné formě v době 0 až 8 hodin po podání dávky
 NA = není dostupné

Distribuce

Gabapentin se neváže na plazmatické bílkoviny a jeho distribuční objem je 57,7 litrů. U pacientů s epilepsií dosahují koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku (CSF) přibližně 20 % ustálených plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

Biotransformace

Neexistují údaje o tom, že by gabapentin byl v lidském těle metabolizován. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů – oxidáz se smíšenou funkcí - zodpovědných za metabolismus léků.

Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně ledvinami v nezměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5 až 7 hodin.

U starších pacientů a u pacientů se snížením renálních funkcí je snížena plazmatická clearance gabapentinu. Konstanta vylučování gabapentinu, plazmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu.

Gabapentin lze z plazmy odstranit hemodialýzou. U pacientů se snížením renálních funkcí a u hemodialyzovaných pacientů je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika gabapentinu u dětí byla sledována u 50 zdravých jedinců ve věku od 1 měsíce do 12 let. Obecně byly dosažené plazmatické koncentrace gabapentinu u dětí nad 5 let při dávkách vypočítaných podle mg/kg podobné jako plazmatické koncentrace gabapentinu u dospělých.

Ve farmakokinetické studii u 24 zdravých pediatrických pacientů ve věku 1 až 48 měsíců byla ve srovnání s dostupnými vykazovanými údaji u dětí starších než 5 let pozorována přibližně o 30 % nižší expozice (AUC), nižší hodnoty C_{max} a vyšší clearance v poměru k tělesné hmotnosti.

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) se snižuje se zvyšující se dávkou, což přenáší nelinearitu na farmakokinetické parametry, zahrnující parametry biologické dostupnosti (F), např. A_e %, CL/F , V_d/F . Eliminační farmakokinetiku (farmakokinetika parametrů, které nezahrnují F , jako je CL_r a $t_{1/2}$) lze nejlépe popsat lineární farmakokinetikou. Plazmatické koncentrace gabapentinu v ustáleném stavu jsou předvídatelné z údajů při použití jednorázové dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenicita

Gabapentin byl po dobu dvou let podáván v potravě myším v dávkách 200, 600 a 2 000 mg/kg/den a potkanům v dávkách 250, 1 000 a 2 000 mg/kg/den. Statisticky významné zvýšení incidence nádorů pankreatických acinárních buněk bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace léčivé látky byly u potkanů při dávce 2 000 mg/kg/den 10krát vyšší než plazmatické koncentrace u lidí, kteří dostávali dávku 3 600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignity nízkého stupně, neovlivnily přežívání, nemetastazovaly, ani

se nešířily do okolních tkání a podobaly se nádorům pozorovaným u současně hodnocených kontrolních zvířat. Význam těchto nádorů acinárních buněk pankreatu u samců potkanů z hlediska kancerogenního rizika pro člověka není jistý.

Mutagenicita

Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. *In vitro* nevykazoval gabapentin mutagenitu při standardním testování na bakteriálních a savčích buňkách. Gabapentin neindukoval v savčích buňkách *in vitro* ani *in vivo* strukturální chromozomální aberace a neindukoval tvorbu mikrojader v kostní dřeni křečků.

Poruchy fertility

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2 000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané podle mg/m²).

Teratogenicita

Gabapentin nezvyšoval v porovnání s kontrolními zvířaty incidenci malformací u potomků myši, potkanů nebo králíků při dávkách 50, 30 a 25krát vyšších, než je denní dávka pro člověka 3 600 mg (4, 5 nebo 8násobná denní dávka vypočítaná podle mg/m²).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře a předních i zadních končetin, což svědčí o opoždění fetálního vývoje. Tyto účinky se projevily po podání perorálních dávek 1 000-3 000 mg/kg/den březím myším v období tvorby orgánů a podání 2 000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti. Tyto dávky jsou 15krát vyšší než dávka pro člověka 3 600 mg vypočítaná podle mg/m².

Při podání dávky 500 mg/kg/den březím myším nebyly pozorovány žádné účinky (dávka přibližně poloviční než denní dávka pro člověka vypočítaná podle mg/m²).

U potkanů, kterým byla podána dávka 2 000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1 500 mg/kg/den v teratologické studii, a dávka 500, 1 000 a 2 000 mg/kg/den v perinatální a postnatální studii, bylo pozorováno zvýšení incidence hydroureteru a/nebo hydronefrózy. Význam těchto zjištění není znám, ale byla spojena se zpožděným vývojem. Tyto dávky byly opět přibližně 15krát vyšší než dávka pro člověka 3 600 mg vypočítaná podle mg/m².

V teratologické studii u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích samic králíků při dávkách 60, 300 a 1 500 mg/kg/den podaných v období tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 0,3 - 8krát vyšší než dávka pro člověka 3 600 mg vypočítaná podle mg/m². Bezpečnostní rozpětí je nedostatečné, aby mohlo být vyloučeno riziko tohoto působení na člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Předbobtnalý škrob

Kukuřičný škrob

Mastek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka:

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

100mg tvrdé tobolky:
oxid titaničitý (E 171)

300mg tvrdé tobolky:
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)

400mg tvrdé tobolky:
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tvrdé tobolky jsou baleny v PVC/PE/PVDC//Al blistrech nebo v HDPE lahvičkách s dětským bezpečnostním PP uzávěrem a vloženy do krabičky.

Velikost balení:

100mg tvrdé tobolky:

Blistr: 7, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 200 tvrdých tobolek

Lahvička: 50, 100 tvrdých tobolek.

300mg tvrdé tobolky:

Blistr: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 200 a 500 tvrdých tobolek

Lahvička: 50, 100 tvrdých tobolek

400mg tvrdé tobolky:

Blistr: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 a 500 tvrdých tobolek

Lahvička: 50, 100 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gabanox 100 mg tvrdé tobolky: 21/521/07-C

Gabanox 300 mg tvrdé tobolky: 21/522/07-C

Gabanox 400 mg tvrdé tobolky: 21/523/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 8. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 6. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 4. 2026