

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gasenlan 100 mg tvrdé tobolky

Gasenlan 300 mg tvrdé tobolky

Gasenlan 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gasenlan 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg gabapentinu.

Gasenlan 300 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg gabapentinu.

Gasenlan 400 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 400 mg gabapentinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Gasenlan 100 mg tvrdé tobolky

Bílé, neprůhledné, tvrdé želatinové tobolky velikosti „4“ s vytištěným „LL“ na víčku a „100“ na těle modrým inkoustem naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Délka (mm): 14,40±0,40

Gasenlan 300 mg tvrdé tobolky

Žluté, neprůhledné, tvrdé želatinové tobolky velikosti „1“ s vytištěným „LL“ na víčku a „300“ na těle modrým inkoustem naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Délka (mm): 19,30±0,40

Gasenlan 400 mg tvrdé tobolky

Oranžové, neprůhledné, tvrdé želatinové tobolky velikosti „0“ s vytištěným „LL“ na víčku a „400“ na těle modrým inkoustem naplněné bílým až téměř bílým granulovaným práškem.

Délka (mm): 21,40±0,40

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

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

Gasenlan je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 12 let.

Léčba periferní neuropatické bolesti

Gabapentin je indikován k léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická 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 dospívající od 12 let. 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

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 3600 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 300 mg/den každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace gabapentinu. Minimální doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den tři týdny. V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány dávky až do 4800 mg/den. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek. Aby se zabránilo výskytu průlomových (*breakthrough*) záchvatů, nesmí maximální interval mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami překročit 12 hodin.

Děti ve věku od 6 let

Úvodní dávka má 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 od 6 let je 25 až 35 mg/kg/den. V dlouhodobé klinické studii byly dávky až do 50 mg/kg/den dobře snášeny. 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 antiepileptiky, 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/den podána ve 3 stejně velkých dílčích dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po 300 mg/den každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den 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 orgánové transplantaci apod., má probíhat pomaleji, buď za použití nižších dávek, nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávek.

Starší pacienti (nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat úpravu dávky 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 má být dávka upravena, jak je popsáno v tabulce 2. Přípravek Gasenlan 100 mg tvrdé tobolky lze použít k dodržování doporučeného dávkování u pacientů s renální insuficiencí.

Tabulka 2

DÁVKOVÁNÍ GABAPENTINU U DOSPĚLÝCH PODLE FUNKCE LEDVIN	
Clearance kreatininu (ml/min)	Celková denní dávka ^a (mg/den)
300 mg jednou denně	300 mg dvakrát denně
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^a Celkovou denní dávku je nutno podávat ve 3 dílčích dávkách. Snižené dávkování je pro pacienty s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

^b Podává se 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 má užívat polovinu denní dávky pacienta s clearance kreatininu 15 ml/min).

Hemodialýza

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, nemá 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 dalších 200 až 300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

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

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.

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 eozinofilii 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 pomoc (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 antiepileptik 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 pečovatele) je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných představ nebo chování. Proto mají být u pacientů 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).

Epileptické záchvaty

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

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

Tak jako u jiných antiepileptik bývá pokus o vysazení přídatné antiepileptické léčby u refrakterních pacientů, kteří dosud užívali více než jedno antiepileptikum, 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.

Souběžné použití s opioidy a jinými přípravky tlumícími CNS

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu s přípravky tlumícími centrální nervový systém (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat příznaky deprese CNS, jako je somnolence, sedace a respirační deprese. U pacientů, kteří užívají gabapentin a morfin současně, může dojít ke zvýšení koncentrace gabapentinu. Dávka gabapentinu nebo opioidů má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Při předepisování gabapentinu současně 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.

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.

Starší pacienti (od 65 let)

U pacientů od 65 let nebyly systematické studie s gabapentinem prováděny. V jedné dvojitě zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů od 65 let 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 hodnoceny. 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 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, insomni, nauzeu, bolest, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať 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 to bylo prováděno 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.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé 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 použitím gabapentinu při souběžném podávání s látkami tlumícími CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři kombinaci gabapentinu s opioidy za zvláštní problém, zejména u křehkých pacientů, u 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 obsahující 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 nebo karbamazepinem.

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

Současné podání gabapentinu a perorální antikoncepce obsahující 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 má 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 související s epilepsií a antiepileptiky 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 epileptickými záchvaty i antiepileptiky. Potřeba antiepileptické léčby má být přezkoumána, pokud žena plánuje otěhotnět. U žen léčených kvůli epilepsii nemá být prováděno žádné náhlé přerušení antiepileptické léčby, protože by to mohlo vést k průlomovým (breakthrough) záchvatům, které mohou mít závažné následky pro matku i dítě. Kdykoli je to možné, má být preferována monoterapie, protože léčba více AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na použitých antiepileptících.

Riziko související s gabapentinem

Gabapentin přechází u člověka placentou.

Údaje ze severské observační studie, která zahrnovala více než 1700 těhotenství vystavených gabapentinu v prvním trimestru, neprokázaly vyšší riziko závažných vrozených malformací u dětí vystavených 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, nízké porodní hmotnosti vzhledem ke gestačnímu věku, nízkém skóre podle Apgarové 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, pokud je to klinicky nutné.

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 lidského mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojených dětí, 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 malý až mírný vliv na schopnost řídit 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 (přidatná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle tříd a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Byl-li nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s odlišnými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností. V rámci kategorie četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Infekce a infestace</i>	Velmi časté	Virové infekce
	Časté	Pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močového traktu, infekce, otitis media
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Leukopenie
	Není známo	Trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Alergické reakce (např. kopřivka)
	Není známo	Syndrom přecitlivělosti (systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, hepatitidu, lymfadenopatii, eosinofilii, případně jiné známky a příznaky), anafylaxe (viz bod 4.4)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu
	Méně časté	Hyperglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
	Vzácné	Hypoglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
	Není známo	Hyponatremie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	Hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
	Méně časté	Agitovanost
	Není známo	Sebevražedné myšlenky, halucinace, léková závislost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi časté	Somnolence, závratě, ataxie
	Časté	Konvulze, hyperkineze, dysartrie, amnézie, třes, insomnie, bolest hlavy, pocity jako je parestezie, hypostezie, poruchy koordinace, nystagmus, zvýšené, snížené nebo chybějící reflexy
	Méně časté	Hypokineze, mentální porucha
	Vzácné	Ztráta vědomí
	Není známo	Jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	Vertigo
	Není známo	Tinnitus

<i>Srdeční poruchy</i>	Méně často	Palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	Hypertenze, vazodilatace
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Dyspnoe, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida
	Vzácné	Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Zvracení, nauzea, abnormality zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence
	Méně časté	Dysfagie
	Není známo	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Hepatitida, žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Otok obličeje, purpura, nejčastěji popsána jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, erythema multiforme, alopecie, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
	Není známo	Rhabdomyolýza, myoklonus, exacerbace myasthenia gravis
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Akutní selhání ledvin, močová inkontinence
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Časté	Impotence
	Není známo	Hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Velmi časté	Únava, horečka
	Časté	Periferní otoky, abnormální chůze, asténie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
	Méně časté	Generalizované otoky

	Není známo	Abstinenční příznaky*, bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem.
<i>Vyšetření</i>	Časté	Snížení počtu bílých krvinek, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšení funkčních jaterních testů AST, ALT a bilirubinu
	Není známo	Zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	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 pankreatidy. 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 kreatinkinázy.

Pouze ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, konvulze 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/nezadouciciucinky

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 až 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 to podle dosavadních zkušeností obvykle zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí však může být hemodialýza indikována.

Po podání dávek až 8000 mg/kg myším a potkanům nebyla určena perorální letální dávka gabapentinu.

Príznaky 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, gabapentinoidy, 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 antikonvulzivních 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 antikonvulzivního 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 veličinu (věkové skupiny 3 až 5 a 6 až 12 let). Data z této post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce:

Odpověď (≥ 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 randomizovaní 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 300mg 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 µg/ml, tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost nebo 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)	
	Střední hodnota	% CV	Střední hodnota	% CV	Střední hodnota	% CV
C_{\max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$AUC_{(0-8)}$ (µg·h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$Ae\%$ (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
C_{\max} = 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 ustáleném stavu v době 0 až 8 hodin po podání dávky $Ae\%$ = 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 u člověka 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 dávky (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 , Vd/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

Kancerogenicita

Gabapentin byl po dobu dvou let podáván v potravě myším v dávkách 200, 600 a 2000 mg/kg/den a potkanům v dávkách 250, 1000 a 2000 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 u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den byly 10krát vyšší než plazmatické koncentrace u člověka při dávkách 3600 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.

Mutagenita

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

Reprodukce

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané podle mg/m^2).

Teratogenita

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 3600 mg (4, 5 nebo 8násobná denní dávka vypočítaná podle mg/m^2).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře a předních i zadních končetin, což svědčí o opoždění fetálního vývoje. Tyto účinky se projeví po podání perorálních dávek 1000-3000 mg/kg/den březím myším v období tvorby orgánů a podání 2000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti. Tyto dávky jsou 1-5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

Při podání dávky 500 mg/kg/den březím myším nebyly pozorovány žádné účinky (dávka přibližně poloviční než denní dávka pro člověka vypočítaná podle mg/m^2).

U potkanů, kterým byla podána dávka 2000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1500 mg/kg/den ve studii teratogenity, a dávka 500, 1000 a 2000 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 1-5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m².

Ve studii teratogenity u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích samic králíků při dávkách 60, 300 a 1500 mg/kg/den podaných v období tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 0,3 - 8krát vyšší než dávka pro člověka 3600 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 tobolek: Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mannitol

Mastek

Tobolka: *Gasenlan 100 mg tvrdé tobolky:*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Modrý inkoust

Gasenlan 300 mg tvrdé tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Žlutý oxid železitý (E 172)

Modrý inkoust

Gasenlan 400 mg tvrdé tobolky:

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Modrý inkoust

Modrý inkoust: Šelak

Bezvodý ethanol

Isopropylalkohol

Butanol

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hlinitý lak (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tvrdé tobolky jsou baleny v HDPE lahvičkách a v PVC/PVDC/Al blistrech.

Balení s blistry obsahují 50, 100 nebo 200 tvrdých tobolek.

HDPE lahvičky s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahují 30, 90, 100, 500 nebo 1000 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

100 mg: 21/306/23-C

300 mg: 21/307/23-C

400 mg: 21/308/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2026