

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gabagamma 100 mg tvrdé tobolky Gabagamma 300 mg tvrdé tobolky Gabagamma 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gabagamma 100 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 100 mg Gabagamma 300 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 300 mg Gabagamma 400 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 400 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Gabagamma 100 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 22,5 mg laktózy Gabagamma 300 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 67,5 mg laktózy Gabagamma 400 mg: jedna tvrdá tobolka obsahuje 90 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Popis přípravku:

Gabagamma 100 mg: tvrdé želatinované tobolky s bílou neprůhlednou spodní i vrchní částí

Gabagamma 300 mg: tvrdé želatinované tobolky se žlutou neprůhlednou spodní i vrchní částí

Gabagamma 400 mg: tvrdé želatinované tobolky s oranžovou neprůhlednou spodní i vrchní částí

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Gabapentin 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).

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

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 podávání

Dávkování

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

| Tabulka 1 | | |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| DÁVKOVACÍ SCHEMA – ÚVODNÍ TITRACE | | |
| 1.den | 2.den | 3.den |
| 300 mg 1x denně | 300 mg 2x denně | 300 mg 3x denně |

Vysazení gabapentinu

Pokud je nutné léčbu gabapentinem ukončit, pak podle současné klinické praxe je nutné toto provádět postupně, po dobu alespoň jednoho týdne, a to u každé indikace.

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 900-3600 mg/den. 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/den každé 2-3 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. 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. 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 nástupu křečí, neměl by maximální interval mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami překročit 12 hodin.

Děti ve věku od 6 let a starší

Zahajovací dávka by měla být v rozmezí 10-15 mg/kg/den a účinné dávky je dosaženo postupnou titrací přibližně během 3 dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí starších 6 let je 25-35 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 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 zahajovací dávka 900 mg/den podána ve 3 stejně velkých dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat v přírůstcích po 300 mg/den každé 2-3 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 léčebném období delším než 5 měsíců v klinických studiích zjišťována. Vyžaduje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, je na ošetřujícím lékaři, aby vyhodnotil klinický stav pacienta a rozhodl o nutnosti další léčby.

Doporučení 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 nižšího dávkování, nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávkování.

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 s poruchou funkce ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů má být dávkování upraveno, jak je popsáno v Tabulce 2. Pro pacienty s ledvinnou nedostatečností je možné použít tobolky s obsahem gabapentinu 100 mg.

| Tabulka 2 | |
|---|---|
| DÁVKOVÁNÍ GABAPENTINU U DOSPĚLÝCH PODLE FUNKCE LEDVIN | |
| Clearance kreatininu (ml/min) | Celková denní dávka ^a (mg/den) |
| ≥ 80 | 900-3600 |
| 50-79 | 600-1800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150 ^b -600 |
| < 15 ^c | 150 ^b -300 |

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

^bDenní dávka 150 mg se podává jako 300 mg obden.

^cU 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).

Užití u pacientů na hemodialýze

U anurických hemodialyzovaných pacientů, 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 poškozením 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 200-300 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).

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

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné představy a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus 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. Pacienty je nutné monitorovat pro příznaky sebevražedných představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. V případě sebevražedných představ a chování je třeba zvážit přerušení léčby gabapentinem.

Akutní pankreatitida

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

Záchvaty

Přestože nebyl u gabapentinu pozorován rebound fenomén, náhlé vysazení antikonvulziv u epileptických pacientů může 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 považován za 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 užívání 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 útlumu 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.

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 (ve věku nad 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a více nebyly prováděny systematické studie s gabapentinem. V jedné dvojitě zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů ve věku 65 let a více objevily častěji než u mladších pacientů: neuropatická bolest, somnolence, periferní otoky a asténie. Klinické výzkumy u této věkové skupiny ovšem 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 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, 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 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 různých analytických principech jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda, nebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Gabagamma tvrdé tobolky obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 a opioidů 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 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 antiepileptické přípravky.

Současné podání gabapentinu a perorálních kontraceptiv obsahujících norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku v ustáleném stavu ani jedné z 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 obecně:

Ženy ve fertilním věku, a zejména ženy plánující těhotenství a ženy, které jsou těhotné, mají být informovány specialistou ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak antiepileptickou léčbou. Pokud žena plánuje těhotenství, je třeba přehodnotit antiepileptickou léčbu. U žen léčených na epilepsii nemá docházet k náhlému vysazení antiepileptické léčby, protože to může vést k průlomovým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro matku i dítě. Monoterapie

má být upřednostňována, kdykoli je to možné, protože léčba více antiepileptiky může být spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, v závislosti na použitých antiepileptikách.

Riziko užívání gabapentinu:

Gabapentin prochází lidskou placentou.

Data ze severské observační studie s více než 1700 těhotenstvími vystavenými gabapentinu v prvním trimestru neprokázala vyšší riziko závažných vrozených vad u dětí vystavených gabapentinu ve srovnání s dětmi, které gabapentinu neužívaly, a ve srovnání s dětmi vystavenými pregabalínu, lamotriginu a pregabalínu nebo lamotriginu. Stejně tak nebylo u dětí vystavených gabapentinu během těhotenství pozorováno žádné zvýšené riziko poruch vývoje nervové soustavy.

Existují omezené důkazy o vyšším riziku nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu, ale nikoli o narození mrtvého dítěte, malé velikosti vzhledem ke gestačnímu věku, nízkého Apgar skóre v 5. minutě a mikrocefalie u novorozenců žen vystavených gabapentinu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Gabapentin lze v prvním trimestru těhotenství užívat, 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 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 převýší 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 CNS a může vyvolat ospalost, závratě nebo jiné podobné příznaky. I kdyby byly tyto příznaky mírného nebo středního stupně, tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné pro pacienty, kteří řídí nebo obsluhují stroje. Toto se týká především začátku léčby a období, kdy jsou dávky zvyšovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s epilepsií (přídavná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle třídy 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 $< 1/1000$) 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 (z dostupných údajů nelze určit) kurzívou.

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

| 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 přecitlivělosti (systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, zánět jater, lymfadenopatii, eozinofilii, 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, zesílené, oslabené 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>tinnitus</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, angioedém, erythema multiforme, alopecie, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4)</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 | únavy, horečka |
| Časté | periferní otoky, abnormální chůze, asténie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce |
| Méně časté | generalizované otoky |
| Není známo | <i>syndrom z vysazení*, 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 hmotnosti |
| Méně časté | zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu |
| Není známo | <i>zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy</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 podstupujících hemodialýzu v terminálním stadiu renálního selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatininkinázy.

Pouze ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. U dětí bylo také častěji 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 látky při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zvláště v kombinaci s jinými léky tlumícími CNS, může způsobit kóma.

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

Po podání dávek až 8000 mg/kg myším a potkanům nebyla stanovena perorální letální dávka gabapentinu. Příznaky akutní toxicity u zvířat zahrnovaly ataxii, obtížné dýchání, ptózu, sníženou aktivitu nebo podrážděnost.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, 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 GABA-A ani k receptoru GABA-B 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 3-12 ukázala numerický, ovšem nikoliv statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání

s placebem ve skupině pacientů s 50 % účinkem. Doplnující post-hoc analýza odpovědí na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální ani jako binární veličina (věkové skupiny 3-5 a 6-12 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 |

*Upravená „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 2-3 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 2-20 $\mu\text{g/ml}$, tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost a účinnost. Farmakokinetické parametry gabapentinu jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3 Přehled průměrných (%CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu při perorálním podávání každých 8 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) ($\mu\text{g} \times \text{hod/ml}$) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae (%) | ND | ND | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |
| C_{\max} = maximální ustálená plazmatická koncentrace t_{\max} = doba nutná k dosažení C_{\max} $t_{1/2}$ = eliminační poločas AUC (0-8) = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v období 0-8 hod po užití dávky Ae (%) = procento dávky vyloučené do moči v období 0-8 hod po užití dávky ND = Údaj není dostupný | | | | | | |

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 přibližně 20 % ustálených plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

Biotransformace

Gabapentin není v lidském těle metabolizován. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů zodpovědných za metabolismus jiných léků (oxidázy se smíšenou funkcí).

Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně ledvinami v nezměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5-7 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. $Ae\%$, 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

Kancerogeneze

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 pankreatu (nádorů acinárních buněk) bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace byly u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den 10x vyšší, než plazmatické koncentrace u lidí, kteří dostávali dávku 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignity nízkého stupně, neovlivnily přežívání, nemetastázovaly, ani se nešířily do okolních tkání a podobaly se nádorům, pozorovaným u současně hodnocených kontrolních zvířat. Význam těchto nádorů pankreatu u samců potkanů z hlediska kancerogenního rizika pro člověka není jistý.

Mutagenese

Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. *In vitro* nevykazoval gabapentin mutagenitu (testováno 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 2000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané podle mg/m²).

Teratogeneze

Gabapentin nezvyšoval incidenci malformací (v porovnání s kontrolními zvířaty) u potomků myší,

potkanů nebo králíků při dávkách 50, 30 resp. 25x vyšších než je denní dávka pro člověka 3600 mg (4, 5 nebo 8násobek denní dávky vypočítaný 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 projevily po podání perorálních dávek 1000-3000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ březím myším v období tvorby orgánů a podání 2000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti. Tyto dávky jsou 1-5x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

Při podání dávky 500 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1500 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ v teratologické studii, a dávka 500, 1000 a 2000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ 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 1-5x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 .

V teratologické studii u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích králíků při dávkách 60, 300 a 1500 $\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ podaných v období tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 0,3-8x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m^2 . Hranice bezpečnosti nejsou dostatečné k vyloučení rizika těchto účinků u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky: laktóza, kukuřičný škrob, mastek

Složení tobolky:

Gabagamma 100 mg: želatina, oxid titaničitý (E 171)

Gabagamma 300 mg: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172)

Gabagamma 400 mg: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/Al blistry: 3 roky

6.4 Zvláštní podmínky uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

PVC/Al blistry: Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Velikost balení:

Blistry: 20, 30, 50, 100, 200 (2x100) tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gabagamma 100 mg: 21/761/07-C
Gabagamma 300 mg: 21/762/07-C
Gabagamma 400 mg: 21/763/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 7. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 1. 2026