

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gabapentin Teva Slovakia 600 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg gabapentínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela, oválna filmom obalená tableta so skosenými hranami. Na jednej strane je vyrazené „7173” a na druhej strane je vyrazené „93”. Rozmery: približne 19,5 x 9,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epilepsia

Gabapentín je indikovaný ako prídavná liečba parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším (pozri časť 5.1).

Gabapentín je indikovaný ako monoterapia parciálnych epileptických záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším.

Liečba periférnej neuropatickej bolesti

Gabapentín je indikovaný na liečbu periférnej neuropatickej bolesti, akou je bolestivá diabetická neuropatia a postherpetická neuralgia, dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Schéma titrácie dávky na začiatku liečby je pre všetky indikácie uvedená v tabuľke 1 a odporúča sa pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Pokyny na dávkovanie pre deti mladšie ako 12 rokov sú poskytnuté nižšie v tejto časti pod samostatným podnázvom.

Tabuľka 1		
DÁVKOVACIA SCHÉMA - ÚVODNÁ TITRÁCIA		
1. deň	2. deň	3. deň
300 mg jedenkrát denne	300 mg dvakrát denne	300 mg trikrát denne

Ukončenie liečby gabapentínom

Ak sa musí liečba gabapentínom ukončiť, podľa súčasnej klinickej praxe sa to má vykonať postupným znižovaním dávky počas minimálne 1 týždňa, nezávisle od indikácie.

Epilepsia

Epilepsia zvyčajne vyžaduje dlhodobú liečbu. Dávkovanie určuje ošetrojúci lekár podľa individuálnej znášanlivosti a účinnosti.

Dospelí a dospievajúci:

V klinických štúdiách bolo rozmedzie účinnej dávky od 900 do 3 600 mg/deň. Liečba sa môže začať titráciou dávky tak, ako je to uvedené v tabuľke 1, alebo podaním 300 mg trikrát denne (TID) v prvý deň. Potom sa v závislosti od pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti môže dávka ďalej zvyšovať v prírastkoch o 300 mg/deň každé 2 - 3 dni až na maximálnu dávku 3 600 mg/deň. U jednotlivých pacientov môže byť vhodná pomalšia titrácia dávky gabapentínu. Minimálny čas do dosiahnutia dávky 1 800 mg/deň je jeden týždeň, do dosiahnutia 2 400 mg/deň sú celkovo 2 týždne a do dosiahnutia 3 600 mg/deň sú celkovo 3 týždne. Dávky do 4 800 mg/deň boli dobre znášané v dlhodobých otvorených klinických štúdiách. Celková denná dávka sa má rozdeliť do troch čiastkových dávok a maximálny časový interval medzi dávkami nemá prekročiť 12 hodín, aby sa predišlo relapsu epileptických záchvatov.

Deti vo veku od 6 rokov:

Začiatková dávka má byť v rozmedzí od 10 do 15 mg/kg/deň a účinná dávka sa dosiahne titráciou dávky smerom nahor počas približne troch dní. Účinná dávka gabapentínu u detí vo veku od 6 rokov je 25 až 35 mg/kg/deň. Dávky do 50 mg/kg/deň boli dobre znášané v dlhobojnej klinickej štúdiu. Celková denná dávka sa má rozdeliť do troch čiastkových dávok a maximálny časový interval medzi dávkami nemá prekročiť 12 hodín.

Na optimalizáciu liečby gabapentínom nie je potrebné kontrolovať plazmatické koncentrácie gabapentínu. Okrem toho sa gabapentín môže používať v kombinácii s inými antiepileptickými liekmi bez obavy, že dôjde k zmene plazmatických koncentrácií gabapentínu alebo sérových koncentrácií iných antiepileptických liekov.

Periférna neuropatická bolesť

Dospelí

Liečba sa môže začať titráciou dávky tak, ako je to uvedené v tabuľke 1. Alebo sa môže podať začiatková dávka 900 mg/kg rovnomerne rozdelená do troch dávok. Potom sa v závislosti od pacientovej individuálnej odpovede na liečbu a znášanlivosti môže dávka ďalej zvyšovať v prírastkoch o 300 mg/deň každé 2 - 3 dni až na maximálnu dávku 3 600 mg/deň. U jednotlivých pacientov môže byť vhodná pomalšia titrácia dávky gabapentínu. Minimálny čas do dosiahnutia dávky 1 800 mg/deň je jeden týždeň, do dosiahnutia 2 400 mg/deň sú celkovo 2 týždne a do dosiahnutia 3 600 mg/deň sú celkovo 3 týždne.

V prípade liečby periférnej neuropatickej bolesti, akou je bolestivá diabetická neuropatia a postherpetická neuralgia, sa účinnosť a bezpečnosť neskúmala v klinických štúdiách počas liečby trvajúcej dlhšie ako 5 mesiacov. Ak je u pacienta potrebné podávať tento liek dlhšie ako 5 mesiacov na liečbu periférnej neuropatickej bolesti, ošetrojúci lekár má zhodnotiť klinický stav pacienta a rozhodnúť o potrebe ďalšej liečby.

Pokyn týkajúci sa všetkých terapeutických indikácií

U pacientov s celkovo zlým zdravotným stavom, t. j. s nízkou telesnou hmotnosťou, po transplantácii orgánov atď., sa má dávka titrovať pomalšie, pričom sa majú použiť buď nižšie prírastky dávky, alebo dlhšie intervaly medzi jednotlivými zvýšeniami dávky.

K dispozícii sú iné lieky s rovnakým liečivom pre dávky, ktoré sa nedajú použiť/dosiahnuť pri tomto lieku.

Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

Vzhľadom na to, že funkcia obličiek sa znižuje s vekom, u starších pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania (pozri tabuľku 2). U starších pacientov sa môže častejšie vyskytovať somnolencia, periférny edém a asténia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek a/alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa odporúča úprava dávkovania tak, ako je to uvedené v tabuľke 2. Môže sa užívať gabapentín vo forme 100 mg kapsúl, aby sa dodržali odporúčania na dávkovanie pre pacientov s renálnou insuficienciou.

Tabuľka 2	
DÁVKOVANIE GABAPENTÍNU U DOSPELÝCH NA ZÁKLADE FUNKCIE OBLIČIEK	
Klírens kreatinínu (ml/min)	Celková denná dávka ^a (mg/deň)
≥ 80	900 - 3 600
50 - 79	600 - 1 800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^b - 600
< 15 ^c	150 ^b - 300

^a Celková denná dávka sa má podávať rozdelená do troch čiastkových dávok. Znížené dávkovanie je určené pre pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 79 ml/min).

^b Denná dávka 150 mg sa má podávať ako 300 mg každý druhý deň.

^c U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa má denná dávka znížiť úmerne klírensu kreatinínu (napr. pacientom s klírensom kreatinínu rovným 7,5 ml/min sa má podávať polovica dennej dávky, ktorá sa podáva pacientom s klírensom kreatinínu rovným 15 ml/min).

Použitie u pacientov podstupujúcich hemodialýzu

Pre anurických pacientov podstupujúcich hemodialýzu, ktorí nikdy neužívali gabapentín, sa odporúča nasycovacia dávka 300 až 400 mg a následne 200 až 300 mg gabapentínu po každej 4-hodinovej hemodialýze. V dňoch, keď pacient nepodstupuje dialýzu, sa gabapentín nemá podávať.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú hemodialýzou, má udržiavacia dávka gabapentínu vychádzať z odporúčaní na dávkovanie uvedených v tabuľke 2. Okrem udržiavacej dávky sa odporúča podať ďalšiu 200 až 300 mg dávku po každej 4-hodinovej hemodialýze.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalená tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa prehltnúť celá a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou gabapentínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní majú byť pacienti upozorení na prejavy a príznaky a treba u nich starostlivo sledovať prípadné kožné reakcie. Ak sa objavia znaky a príznaky naznačujúce tieto reakcie, gabapentín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (v prípade potreby).

Ak sa u pacienta pri užívaní gabapentínu vyskytla závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba gabapentínom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

Anafylaxia

Gabapentín môže spôsobiť anafylaxiu. Subjektívne a objektívne príznaky v hlásených prípadoch zahŕňali ťažkosti s dýchaním, opuch pier, hrdla a jazyka a hypotenziu vyžadujúcu urgentnú liečbu. Pacienti majú byť poučení, aby ukončili užívanie gabapentínu a ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú subjektívne alebo objektívne príznaky anafylaxie (pozri časť 4.8).

Suicidálne myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami tiež ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených gabapentínom pozorovali prípady samovražedných myšlienok a správania (pozri časť 4.8).

Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania. U pacientov sa majú sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. V prípade samovražedných myšlienok a správania sa má zvážiť prerušenie liečby gabapentínom.

Akútna pankreatitída

Ak u pacienta počas liečby gabapentínom vznikne akútna pankreatitída, má sa zvážiť ukončenie liečby gabapentínom (pozri časť 4.8).

Epileptické záchvaty

Hoci nie sú dôkazy o návrate epileptických záchvatov („rebound“ fenomén - návratová reakcia) po vysadení gabapentínu, náhle vysadenie antikonvulzív môže u pacientov s epilepsiou vyvolať status epilepticus (pozri časť 4.2).

Tak ako pri iných antiepileptických liekoch, aj pri liečbe gabapentínom môže u niektorých pacientov dôjsť k zvýšeniu frekvencie epileptických záchvatov alebo k objaveniu sa nových typov epileptických záchvatov.

Tak ako pri iných antiepileptikách, pokusy o vysadenie súbežne podávaných antiepileptík u pacientov refraktérnych na liečbu, ktorí užívajú viac ako jedno antiepileptikum, s cieľom dosiahnuť podávanie gabapentínu v monoterapii, majú nízku úspešnosť.

Gabapentín sa nepovažuje za účinný v liečbe primárne generalizovaných epileptických záchvatov, akými sú záchvaty typu absencie, a u niektorých pacientov môže tieto typy epileptických záchvatov zhoršiť. Preto sa má gabapentín používať obozretne u pacientov so zmiešanými epileptickými záchvatmi vrátane záchvatov typu absencie.

Liečba gabapentínom sa spája so závratmi a somnolenciou, ktoré môžu zvýšiť výskyt náhodných zranení (pádov). V období po uvedení liek na trh sa vyskytli hlásenia o zmätenosti, o strate vedomia a o poškodení duševného zdravia. Pacienti preto majú byť poučení, aby boli obozretní, pokým nespoznajú možné účinky lieku.

Súbežné užívanie s opioidmi a inými látkami tlmiacimi CNS

Pacienti, u ktorých je potrebná súbežná liečba s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), vrátane opioidov, majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom útlmu, akými sú somnolencia, sedácia a útlm dýchania. U pacientov, ktorí súbežne užívajú gabapentín a morfín, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií gabapentínu. Dávka gabapentínu alebo súbežná liečba liekmi tlmiacimi CNS vrátane opioidov sa má náležite znížiť (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní gabapentínu súbežne s opioidmi sa odporúča opatrnosť kvôli riziku útlmu CNS. V populačnej observačnej vnorenej štúdií prípadov a kontrol na užívateľoch opiátov (*population-based, observational, nested case-control study of opioid users*) súbežné predpisovanie opioidov a gabapentínu bolo spojené so zvýšeným rizikom úmrtia súvisiaceho s opioidmi v porovnaní so samotným užívaním opioidov na predpis (upravený pomer pravdepodobnosti [aOR], 1,49 [95 % CI, 1,18 až 1,88, $p < 0,001$]). Respiračná depresia

Gabapentín sa spája so závažnou respiračnou depresiou. Pacientom s narušenou respiračnou funkciou, respiračným alebo neurologickým ochorením, poruchou funkcie obličiek, súbežným používaním látok tlmiacich CNS a starším ľuďom môže hroziť zvýšené riziko výskytu tohto závažného nežiaduceho účinku. U týchto pacientov možno bude potrebné upraviť dávky.

Starší (vo veku nad 65 rokov)

Neuskutočnili sa žiadne systematické štúdie s gabapentínom u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. V jednej dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s neuropatickou bolesťou bol výskyt somnolencie, periférneho edému a asténie percentuálne mierne vyšší u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších ako u mladších pacientov. Odhliadnuc od týchto zistení, klinické skúsenosti v tejto vekovej skupine nesvedčia o tom, že by sa profil nežiaducich udalostí líšil od profilu pozorovaného u mladších pacientov.

Nesprávne užívanie, potenciálne zneužívanie a závislosť

Gabapentín môže spôsobiť závislosť od liekov, ktorá sa môže vyskytnúť aj pri terapeutických dávkach. Boli hlásené prípady nesprávneho užívania a zneužívania. Pacienti s anamnézou zneužívania návykových látok môžu byť vystavení vyššiemu riziku nesprávneho užívania gabapentínu, zneužívania a závislosti a gabapentín sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Pred predpísaním gabapentínu sa má u pacienta starostlivo posúdiť riziko nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti.

U pacientov liečených gabapentínom sa majú sledovať príznaky nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti od gabapentínu, ako je rozvoj tolerancie, zvyšovanie dávky a správanie vedúce k užitiu lieku.

Abstinenčné príznaky

Po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby gabapentínom sa pozorovali abstinenčné príznaky. Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť krátko po vysadení, zvyčajne do 48 hodín. K najčastejšie hláseným príznakom patrí úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, nezvyčajný pocit, závraty a slabosť. Výskyt abstinenčných príznakov po vysadení gabapentínu môže naznačovať závislosť od lieku (pozri časť 4.8). Pacient o tom má byť informovaný na začiatku liečby. Ak sa má gabapentín vysadiť, odporúča sa urobiť tak postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Účinky dlhodobej liečby (dlhšej ako 36 týždňov) gabapentínom na učenie, inteligenciu a vývoj detí a dospievajúcich neboli dostatočne sledované. Prínosy dlhodobejšej liečby sa preto musia zvažovať oproti možným rizikám takejto liečby.

Zneužitie lieku a závislosť od lieku

V databáze údajov z obdobia po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zneužívania gabapentínu a závislosti od gabapentínu. U pacientov je potrebné starostlivo zhodnotiť výskyt zneužívania liekov v anamnéze a pozorne ich sledovať kvôli možným prejavom zneužívania gabapentínu, napr. vyhľadávanie lieku, zvyšovanie dávky, vznik tolerancie.

Laboratórne testy

Pri semikvantitatívnom stanovení celkových proteínov v moči pomocou lakmusových papierikov sa môžu získať falošne pozitívne výsledky. Preto sa odporúča overiť pozitívny výsledok testu s lakmusovým papierikom metódami založenými na odlišnom analytickom princípe, akými sú Biuretova metóda, turbidimetrická metóda alebo metóda založená na vzniku komplexu proteín-farbivo, alebo používať tieto alternatívne metódy už od začiatku.

4.5 Liekové a iné interakcie

V spontánných hláseniach a v literatúre sa udáva výskyt útlmu dýchania, sedácie a smrti súvisiacich s užívaním gabapentínu pri súbežnom podávaní s látkami tlmiacimi CNS vrátane opioidov.

V niektorých hlásených prípadoch autori považovali kombináciu gabapentínu s opioidmi za zvlášť nebezpečnú u chorých pacientov, u starších pacientov, u pacientov so závažným základným respiračným ochorením, s polyfarmáciou a u pacientov s poruchami zneužívania návykových látok.

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov (N = 12) sa zistilo, že keď sa 2 hodiny pred podaním 600 mg kapsuly gabapentínu podala 60 mg kapsula s riadeným uvoľňovaním morfínu, priemerná hodnota AUC gabapentínu sa zvýšila o 44 % v porovnaní s priemernou hodnotou AUC po podaní gabapentínu bez morfínu. Pacientov, u ktorých je potrebná súbežná liečba opioidmi, je preto potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom útlmu CNS, akými sú somnolencia, sedácia a útlm dýchania, a dávka gabapentínu alebo opioidu sa má náležite znížiť.

Nepozorovali sa žiadne interakcie medzi gabapentínom a fenobarbitalom, fenytoínom, kyselinou valproovou alebo karbamazepínom.

Farmakokinetika gabapentínu v rovnovážnom stave je u zdravých osôb a u pacientov s epilepsiou, ktorí užívajú uvedené antiepileptiká, podobná.

Súbežné podávanie gabapentínu s perorálnymi antikoncepčnými tabletami obsahujúcimi noretindrón a/alebo etinylestradiol neovplyvňuje rovnovážne farmakokinetické parametre žiadnej z uvedených zložiek.

Súbežné podávanie gabapentínu s antacidmi obsahujúcimi hliník a horčík znižuje biologickú dostupnosť gabapentínu až o 24 %. Odporúča sa užívať gabapentín najskôr dve hodiny po podaní antacida.

Renálna exkrécia gabapentínu nie je zmenená vplyvom probenecidu.

Nepredpokladá sa, že mierny pokles renálnej exkrécie gabapentínu, ktorý sa pozoruje pri jeho súbežnom podávaní s cimetidínom, je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptikami

Ženám vo fertílno m veku a najmä ženám plánujúcim tehotenstvo a ženám, ktoré sú tehotné, sa má poskytnúť odborné poradenstvo týkajúce sa potenciálneho rizika pre plod spôsobeného záchvatmi a antiepileptickou liečbou. Potreba antiepileptickej liečby sa má prehodnotiť, keď žena plánuje otehotnieť. U žien, ktoré sa liečia na epilepsiu, sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu antiepileptickej liečby, pretože to môže viesť k relapsu záchvatov, ktoré môžu mať vážne následky pre matku aj dieťa. Vždy, keď je to možné, má sa uprednostniť monoterapia, pretože súbežná liečba viacerými antiepileptikami môže byť spojená s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, v závislosti od použitých antiepileptík.

Riziko spojené s gabapentínom

Gabapentín prechádza ľudskou placentou.

Údaje zo severskej observačnej štúdie s viac ako 1700 graviditami vystavenými gabapentínu v prvom trimestri nepreukázali vyššie riziko veľkých vrodených malformácií u detí vystavených gabapentínu v porovnaní s neexponovanými deťmi a v porovnaní s deťmi vystavenými pregabalínu, lamotrigínu a pregabalínu alebo lamotrigínu. Rovnako nebolo pozorované žiadne zvýšené riziko neurovývojových porúch u detí vystavených gabapentínu počas tehotenstva.

Existujú obmedzené dôkazy o vyššom riziku nízkej pôrodnej hmotnosti a predčasného pôrodu, ale nie mŕtvo narodeného dieťaťa, malého vzhľadom na gestačný vek, nízkeho Apgar skóre po 5 minútach a mikrocefálie u novorodencov žien vystavených gabapentínu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gabapentín sa môže užívať počas prvého trimestra gravidity, ak je to klinicky potrebné.

U novorodencov vystavených gabapentínu *in utero* bol hlásený neonatálny abstinenčný syndróm. Súbežná expozícia gabapentínu a opioidom počas tehotenstva môže zvýšiť riziko neonatálneho abstinenčného syndrómu. Novorodencov je potrebné starostlivo sledovať.

Dojčenie

Gabapentín sa vylučuje do materského mlieka. Keďže vplyv na dojčené dieťa nie je známy, pri podávaní gabapentínu dojčiacej matke je potrebná obozretnosť. Gabapentín sa má používať u dojčiacich matiek, iba ak prínosy jasne prevažujú nad rizikami.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gabapentín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Gabapentín pôsobí na centrálny nervový systém a môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo iné s tým súvisiace príznaky. Aj keby tieto nežiaduce účinky boli iba miernej alebo strednej intenzity, mohli by vystaviť nebezpečenstvu pacientov vedúcich vozidlá alebo obsluhujúcich stroje. Toto upozornenie platí hlavne na začiatku liečby a po zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách zameraných na epilepsiu (prídavná liečba a monoterapia) a na neuropatickú bolesť sú v nasledujúcej tabuľke uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). Ak bola v klinických štúdiách nežiaduca reakcia zaznamenaná s rôznou frekvenciou výskytu, bola jej priradená najvyššia hlásená frekvencia.

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v období po uvedení lieku na trh sú v nasledujúcej tabuľke uvedené kurzívou s frekvenciou neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie na liek
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	vírusová infekcia
Časté	pneumónia, infekcia dýchacích ciest, infekcia močových ciest, infekcia, otitis media
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	leukopénia
Neznáme	<i>trombocytopénia</i>
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	alergické reakcie (napr. urtikária)
Neznáme	<i>syndróm precitlivenosti (systémová reakcia s rozmanitými prejavmi, ktoré môžu zahŕňať horúčku, vyrážku, hepatitídu, lymfadenopatiu, eozinofíliu a niekedy aj iné subjektívne a objektívne príznaky), anafylaxia (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	anorexia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	hyperglykémia (najčastejšie pozorovaná u pacientov s diabetom)
Zriedkavé	hypoglykémia (najčastejšie pozorovaná u pacientov s diabetom)
Neznáme	<i>hyponatriémia</i>
Psychické poruchy	
Časté	hostilita, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, nezvyčajné myslenie
Menej časté	agitovanosť
Neznáme	<i>Samovražedné myšlienky, halucinácie, závislosť od liekov</i>
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	somnolencia, závraty, ataxia
Časté	krče, hyperkinézy, dyzartria, amnézia, tremor, insomnia, bolesť hlavy, poruchy citlivosti, ako napríklad parestézia a hypestézia, poruchy koordinácie, nystagmus, zosilnené, oslabené alebo chýbajúce reflexy
Menej časté	hypokinéza, poškodenie duševného zdravia
Zriedkavé	strata vedomia
Neznáme	<i>ďalšie poruchy hybnosti (napr. choreoatetóza, dyskineza, dystónia)</i>
Poruchy oka	
Časté	poruchy zraku, ako napríklad amblyopia, diplopia

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie na liek
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Neznáme	<i>tinitus</i>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	palpitácie
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia, vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dyspnoe, bronchitída, faryngitída, kašeľ, rinitída
Zriedkavé	respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	vracanie, nauzea, ochorenia zubov, gingivitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, suchosť v ústach alebo v hrdle, flatulencia
Menej časté	dysfágia
Neznáme	<i>pankreatitída</i>
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	<i>hepatitída, žltáčka</i>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	edém tváre, purpura najčastejšie opisovaná ako krvné podliatiny spôsobené telesným zranením, vyrážka, pruritus, akné
Neznáme	<i>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, multiformný erytém, alopecia, liekom vyvolaná vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta, záškľby
Neznáme	<i>rabdomyolýza, myoklónia</i>
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	<i>akútne zlyhanie obličiek, inkontinencia</i>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	impotencia
Neznáme	<i>hypertrofia prsníkov, gynekomastia, sexuálna dysfunkcia (zahŕňajúca zmeny libida, poruchy ejakulácie a anorgazmiu)</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, horúčka
Časté	periférny edém, porucha chôdze, asténia, bolesť, malátnosť, syndróm podobný chrípke
Menej časté	generalizovaný edém
Neznáme	<i>reakcie po vysadení lieku*, bolesť na hrudníku. Hlásené boli náhle nevysvetliteľné úmrtia, pri ktorých nebola stanovená príčinná súvislosť s liečbou gabapentínom.</i>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	znížený počet bielych krviniek, prírastok telesnej hmotnosti
Menej časté	zvýšené hodnoty funkčných pečeňových testov AST, ALT a bilirubínu
Neznáme	<i>zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi</i>

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie na liek
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	náhodné zranenie, zlomenina, odreniny
Menej časté	pády

Po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby gabapentínom boli pozorované abstinenčné príznaky. Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť krátko po vysadení, zvyčajne do 48 hodín. K najčastejšie hláseným príznakom patrí úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, abnormálny pocit, závraty a slabosť (pozri časť 4.4). Výskyt abstinenčných príznakov po vysadení gabapentínu môže naznačovať závislosť od lieku (pozri časť 4.8). Pacient o tom má byť informovaný na začiatku liečby. Ak sa má gabapentín vysadiť, odporúča sa urobiť tak postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

Počas liečby gabapentínom boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy. Príčinná súvislosť s gabapentínom je nejasná (pozri časť 4.4).

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu kvôli zlyhaniu obličiek v terminálnom štádiu bola hlásená myopatia so zvýšenou hladinou kreatínkinázy.

Infekcie dýchacích ciest, otitis media, krče a bronchitída boli hlásené iba v klinických štúdiách u detí. V klinických štúdiách u detí bolo okrem toho hlásené agresívne správanie a hyperkinézy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Po užití nadmerných dávok gabapentínu až do 49 g sa nepozorovala akútna, život ohrozujúca toxicita. Príznaky predávkovania zahŕňali závraty, dvojité videnie, zle zrozumiteľnú reč, ospalosť, stratu vedomia, letargiu a miernu hnačku. Všetci pacienti sa úplne zotavili po podaní podpornej liečby. Znížená absorpcia gabapentínu podaného vo vyšších dávkach môže limitovať absorpciu lieku po predávkovaní, a tým minimalizovať toxicitu v dôsledku predávkovania.

Predávkovanie gabapentínom, najmä v kombinácii s inými liekmi s tlmiacim účinkom na CNS, môže viesť ku kóme.

Hoci sa gabapentín dá odstrániť hemodialýzou, predchádzajúce skúsenosti ukazujú, že zvyčajne nie je potrebná. Hemodialýza však môže byť indikovaná pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

U myši a potkanov, ktorým boli podané dávky dosahujúce až 8 000 mg/kg, sa nezistila perorálna letálna dávka. Prejavy akútnej toxicity u zvierat zahŕňali ataxiu, namáhavé dýchanie, ptózu, hypoaktivitu alebo excitáciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká.

ATC kód: N02BF01

Mechanizmus účinku

Gabapentín ľahko preniká do mozgu a predchádza vzniku epileptických záchvatov v niekoľkých zvieracích modeloch epilepsie. Gabapentín nevykazuje afinitu k receptoru GABAA ani k receptoru GABAB, ani nemení metabolizmus GABA. Neviaže sa na receptory iných neurotransmiterov v mozgu ani neinteraguje so sodíkovými kanálmi. Gabapentín sa s vysokou afinitou viaže na $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) podjednotku napät'ovo riadených kalciových kanálov a usudzuje sa, že väzba na $\alpha 2\delta$ podjednotku sa môže podieľať na antikonvulzívnych účinkoch gabapentínu u zvierat. Rozsiahly skriningový panel nenaznačuje nijaký iný cieľ tohto liečiva ako $\alpha 2\delta$.

Dôkazy z niekoľkých predklinických modelov ukazujú, že farmakologický účinok gabapentínu môže byť sprostredkovaný väzbou na $\alpha 2\delta$ prostredníctvom zníženia uvoľňovania excitačných neurotransmiterov v oblastiach centrálného nervového systému. Takéto pôsobenie môže tvoriť podstatu antikonvulzívnej aktivity gabapentínu. Význam tohto pôsobenia gabapentínu pre antikonvulzívne účinky u ľudí ešte treba stanoviť.

Gabapentín vykazuje účinnosť aj v niekoľkých predklinických zvieracích modeloch bolesti. Usudzuje sa, že špecifická väzba gabapentínu na $\alpha 2\delta$ podjednotku má za následok niekoľko rôznych účinkov, ktoré môžu byť zodpovedné za analgetickú aktivitu v zvieracích modeloch. K analgetickému pôsobeniu môže dôjsť v mieche ako aj vo vyšších mozgových centrách prostredníctvom interakcií so zostupnými inhibičnými dráhami bolesti. Význam týchto predklinických vlastností pre klinický účinok u ľudí nie je známy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšanie overujúce prídavnú liečbu parciálnych epileptických záchvatov u pediatrických osôb vo veku od 3 do 12 rokov ukázalo číselný, ale nie štatisticky významný rozdiel v percente pacientov, u ktorých sa počas liečby dosiahlo 50 % zníženie výskytu epileptických záchvatov, v prospech skupiny s gabapentínom v porovnaní so skupinou s placebo. Dodatočná *post-hoc* analýza pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, neodhalila štatisticky významný vplyv veku, či už ako kontinuálnej, alebo dichotomickej premennej (tvorenej vekovými skupinami 3 - 5 rokov a 6 - 12 rokov).

Údaje z tejto dodatočnej *post-hoc* analýzy sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Odpoveď na liečbu (≥ 50 % zlepšenie) podľa liečby a veku v MITT* populácii			
Veková kategória	Placebo	Gabapentín	p-hodnota
< 6-roční	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6- až 12-roční	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

*Modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov (modified intent to treat, MITT) bola definovaná ako všetci pacienti, ktorým bolo náhodne pridelené podávanie skúšaného lieku, a u ktorých boli k dispozícii hodnotiteľné denníky so záznamami o výskyte epileptických záchvatov počas 28 dní v období pred začiatkom skúšanej liečby („baseline“) aj v období dvojito zaslepenej liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní gabapentínu sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne v priebehu 2 až 3 hodín. Biologická dostupnosť gabapentínu (frakcia vstrebanej dávky) má tendenciu klesať so zvyšujúcou sa dávkou. Absolútna biologická dostupnosť 300 mg kapsuly je približne 60 %. Jedlo vrátane jedla s vysokým obsahom tuku nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku gabapentínu.

Farmakokinetika gabapentínu nie je ovplyvnená opakovaným podávaním. I keď v klinických štúdiách sa plazmatické koncentrácie gabapentínu pohybovali v rozmedzí od 2 $\mu\text{g/ml}$ do 20 $\mu\text{g/ml}$, na základe takýchto koncentrácií sa nedala predpovedať bezpečnosť alebo účinnosť. Farmakokinetické parametre sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Súhrn priemerných hodnôt (% CV) farmakokinetických parametrov gabapentínu v rovnovážnom stave po dávke podávanej každých osem hodín

Farmakokinetický parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Priemer	% CV	Priemer	% CV	Priemer	% 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} = maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave

t_{max} = čas do dosiahnutia C_{max}

T_{1/2} = eliminačný polčas

AUC(0-8) = plocha pod časovou krivkou plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave od času 0 do 8 hodín po podaní dávky

Ae% = percento dávky vylúčenej v nezmenenej forme močom od času 0 do 8 hodín po podaní dávky

NA = údaj nie je k dispozícii

Distribúcia

Gabapentín sa neviaže na plazmatické bielkoviny a má distribučný objem rovný 57,7 litra.

U pacientov s epilepsiou dosahujú koncentrácie gabapentínu v cerebrospinálnom moku (CSF) približne 20 % zodpovedajúcich minimálnych (trough, t. j. na konci dávkovacieho intervalu) plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Gabapentín je prítomný v materskom mlieku dojčiacich žien.

Biotransformácia

K dispozícii nie sú dôkazy o metabolizme gabapentínu u ľudí. Gabapentín neindukuje v pečeni oxidázy so zmiešanými funkciami, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus liekov.

Eliminácia

Gabapentín sa vylučuje v nezmenenej forme výhradne renálnou exkréciou. Eliminačný polčas gabapentínu je nezávislý od dávky a pohybuje sa od 5 do 7 hodín.

U starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek je plazmatický klírens gabapentínu znížený. Rýchlostná konštanta eliminácie gabapentínu, plazmatický klírens a renálny klírens sú priamo úmerné klírensu kreatinínu.

Gabapentín sa odstraňuje z plazmy hemodialýzou. U pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika gabapentínu u detí sa skúmala u 50 zdravých osôb vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov. U detí vo veku > 5 rokov boli plazmatické koncentrácie gabapentínu vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa zistili u dospelých, keď sa im podávali dávky prepočítané na mg/kg. Vo farmakokinetickej štúdiu u 24 zdravých pediatrických osôb vo veku od 1 mesiaca do 48 mesiacov sa zistila približne o 30 % nižšia expozícia (AUC), nižšia C_{max} a vyšší klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť v porovnaní s dostupnými údajmi získanými u detí starších ako 5 rokov.

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnosť gabapentínu (frakcia vstrebannej dávky - F) sa znižuje so zvyšujúcou sa dávkou, čo vnáša nelinearitu do farmakokinetických parametrov, ktoré zahŕňajú parameter biologickej dostupnosti (F), napr. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminačná farmakokinetika (farmakokinetické parametre, ktoré nezahŕňajú F, ako napríklad CL_r a T_{1/2}) sa dá najlepšie popísať lineárnou farmakokinetikou. Plazmatické koncentrácie gabapentínu v rovnovážnom stave sa dajú predpovedať z údajov o podaní jednorazovej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza

Gabapentín sa podával v potrave myšiam v dávkach 200, 600 a 2 000 mg/kg/deň a potkanom v dávkach 250, 1 000 a 2 000 mg/kg/deň počas dvoch rokov. Štatisticky významné zvýšenie výskytu pankreatických nádorov z acinárnych buniek sa zistilo iba u potkaních samcov pri najvyššej dávke. Maximálna plazmatická koncentrácia liečiva u potkanov dosiahnutá po dávke 2 000 mg/kg/deň je 10-násobne vyššia ako plazmatická koncentrácia dosiahnutá u ľudí po dávke 3 600 mg/deň. Pankreatické nádory z acinárnych buniek u potkaních samcov vykazovali nízky stupeň malignity, neovplyvňovali prežívanie, nemetastázovali ani nenapadali okolité tkanivo a podobali sa nádorom zaznamenaným u kontrolných zvierat sledovaných v rovnakom čase. Význam týchto pankreatických nádorov z acinárnych buniek u potkaních samcov pre karcinogénne riziko u ľudí nie je jasný.

Mutagenéza

Gabapentín nevykazoval genotoxický potenciál. Nepôsobil mutagénne v štandardných testoch na bakteriálnych alebo cicavčích bunkách v podmienkach *in vitro*. Gabapentín neindukoval štrukturálne chromozómové aberácie v cicavčích bunkách v podmienkach *in vitro* alebo *in vivo* a neindukoval tvorbu mikrojadier v kostnej dreni škrečkov.

Poškodenie fertility

U potkanov, ktorým sa gabapentín podával v dávkach do 2 000 mg/kg (približne päťnásobok maximálnej dennej dávky v prepočte na mg/m² povrchu tela), sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

Teratogenéza

Gabapentín nezvýšil výskyt malformácií u potomkov myší, potkanov alebo králikov, ktorým sa v uvedenom poradí podával v dávkach 50-násobne, 30-násobne alebo 25-násobne vyšších ako je 3 600 mg denná dávka používaná u ľudí (čo zodpovedalo štvornásobku, päťnásobku alebo osemnásobku dennej dávky pre ľudí v prepočte na mg/m²) v porovnaní s potomkami kontrolných zvierat.

Gabapentín spôsobil u hlodavcov oneskorenú osifikáciu lebky, stavcov, predných a zadných končatín, čo poukazuje na retardáciu rastu plodu. Tieto účinky sa vyskytli, keď sa gravidným myšiam podával perorálne v dávkach 1 000 alebo 3 000 mg/kg/deň počas organogenézy a potkanom v dávke 2 000 mg/kg pred parením a počas neho a v priebehu celej gestácie. Tieto dávky sú v prepočte na mg/m² približne 1-násobne až 5-násobne vyššie ako 3 600 mg dávka používaná u ľudí.

U gravidných myší, ktorým sa podávalo 500 mg/kg/deň (približne polovica dennej dávky pre ľudí v prepočte na mg/m²), sa nepozorovali žiadne účinky.

Zvýšený výskyt hydrouréteri a/alebo hydronefrózy sa pozoroval u potkanov, ktorým sa podávalo 2 000 mg/kg/deň v štúdiu fertility a celkovej reprodukcie, 1 500 mg/kg/deň v štúdiu teratogenity a 500, 1 000 a 2 000 mg/kg/deň v štúdiu perinatálneho a postnatálneho vývoja. Význam týchto zistení nie je známy, ale dávali sa do súvislosti s oneskoreným vývojom. Tieto dávky sú v prepočte na mg/m² približne 1-násobne až 5-násobne vyššie ako 3 600 mg dávka používaná u ľudí.

V štúdiu teratogenity na králikoch sa sa u gravidných králikov, ktorým sa podávali dávky 60, 300 a 1 500 mg/kg/deň počas organogenézy zaznamenal zvýšený výskyt postimplantačnej straty plodov. Tieto dávky sú v prepočte na mg/m² približne 0,3 až 8-násobok dennej 3 600 mg dávky pre človeka. Miery bezpečnosti sú nedostatočné na vylúčenie rizika týchto účinkov u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
mikrokryštalická celulóza
krospovidón (typ A)
mastenec
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol
mastenec
makrogol 3350
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/PE/PVdC/PE/PVC/hliníkovej fólie.

Dodávané sú balenia obsahujúce: 30, 50, 90, 100, 200 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Blistre z PVC / Aclar / hliníkovej fólie.

Dodávané v baleniach: 30, 50, 90, 100 a 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26, 821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0009/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. januára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. Apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024