

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

Vysazení gabapantinu

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. Dávka je stanovena 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 dávky 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 nižších dávek, nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávek.

Starší pacienti (ve věku 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 s poruchou funkce ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů by měla být dávka upravena, jak je popsáno v Tabulce 2. Pro pacienty s ledvinnou nedostatečností je možné použít tobolky s obsahem gabapentinu 100 mg.

Tabulka 2	
DÁVKA 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 dávky jsou 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

Léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)

U pacientů užívajících antiepileptika včetně gabapentinu, byly hlášeny těžké, život ohrožující systémové reakce z precitlivělosti, jako je léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.8).

Je důležité mít na paměti, že průvodní jevy precitlivělosti, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomné i bez projevené vyrážky. Objeví-li se tyto příznaky, pacienta je třeba ihned vyšetřit. Pokud není možné stanovit jinou etiologii pro tyto příznaky, je gabapentin třeba vysadit.

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 a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u gabapentinu.

Proto je nutné pacienty monitorovat pro příznaky sebevražedných představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných představ a chování.

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.

Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální poruchy

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.

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.

Souběžné užívání s opioidy

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu opioidy, je třeba pečlivě sledovat příznaky deprese centrálního nervového systému (CNS), jako je somnolence, sedace a respirační deprese. U pacientů, kteří užívají gabapentin a morfiu, může dojít ke zvýšení koncentrace gabapentinu. Dávka gabapentinu nebo opioidů má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a více nebyly prováděny systematické studie s gabapentinem. V jedné dvojité 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.

Zneužívání léku a závislost

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zneužívání léku a závislosti. Pečlivě pacienty vyšetřete s ohledem na historii zneužívání léku a sledujte, zda se u nich neobjevují možné příznaky zneužívání gabapentinu, např. chování související s vyhledáváním léku, zvyšování dávky, rozvoj tolerance.

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 vázící metoda, nebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

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 a/nebo sedace spojené s použitím gabapentinu a opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři tuto skutečnost za zvláštní problém spojený s kombinací gabapentinu a opioidů, zejména u starších pacientů.

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:

Riziko vrozených vad je 2-3x vyšší u dětí narozených matkám užívajícím antiepileptický přípravek. Nejčastěji hlášenými vadami jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Současná léčba více antiepileptickými přípravky může být spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, proto je nutné monoterapii využívat tam, kde je to možné. Ženy, které chtějí otěhotnět nebo jsou ve fertilním věku, by měly být poučeny odborníkem a před otěhotněním by měla být přehodnocena potřeba jejich antiepileptické léčby. Není vhodné náhle vysadit antiepileptickou léčbu, protože to může vést k náhlému výskytu záchvatů, což může mít závažné důsledky pro matku i dítě. Opožděný vývoj u dětí matek s epilepsií byl pozorován pouze vzácně. Není možné rozlišit, zda je tento opožděný vývoj způsoben genetickými nebo sociálními faktory, onemocněním matky epilepsií nebo antiepileptickou léčbou.

Riziko užívání gabapentinu:

Gabapentin prochází lidskou placentou.

Nejsou k dispozici žádné nebo omezené údaje o použití gabapentinu u těhotných žen.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Gabapentin by měl být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud případný přínos pro pacientku převyší možné riziko pro plod.

Není možné jednoznačně určit, zda je gabapentin užíváný v těhotenství příčinně spojen se zvýšeným rizikem kongenitálních malformací, vzhledem k onemocnění samotnému a přítomnosti současně užíváných antiepileptik během každého hlášeného těhotenství.

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 převyšuje 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 ($>1/100$ až $<1/10$), méně časté ($>1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($>1/10\ 000$ 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, eosinofilii, případně jiné projevy a příznaky), anafylaxe (viz bod 4.4)</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	hyperglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Vzácné	hypoglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Není známo	<i>hyponatremie</i>
Psychiatrické poruchy	
Časté	hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	agitovanost
Není známo	<i>halucinace</i>

Poruchy nervového systému	
Velmi časté	somnolence, závratě, ataxie
Časté	křeče, hyperkinézie, 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 tkáň	
Časté	otok obličeje, purpura, nejčastěji popsána jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Není známo	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém, erythema multiforme, alopecie, léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4)</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Není známo	<i>rhabdomyolýza, myoklonus</i>
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	<i>akutní selhání ledvin, močová inkontinence</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	impotence
Není známo	<i>hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, horečka
Časté	periferní otoky, abnormální chůze, asténie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	generalizované otoky
Není známo	<i>reakce z vysazení (nejčastěji úzkost, nespavost, nauzea, bolest a pocení), 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	zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	náhodné zranění, zlomenina, odřeniny
Méně časté	pád

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 kreatinínázy.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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: antiepileptika, jiná antiepileptika,
ATC kód: N03AX12

Mechanismus účinku

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

účincích gabapentinu u zvířat. Rozsáhlý panelový screening nenaznačuje žádný jiný cíl tohoto léku než podjednotku $\alpha 2\delta$.

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie přídatné léčby parciálních záchvatů u pediatrických pacientů ve věku 3-12 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} (µg/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) (µg x 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.

Mutageneze

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 pětinašobek 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 vypočítané podle mg/m²).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře a předních i zadních končetin, což svědčí o opoždění fetálního vývoje. Tyto účinky se 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 1-5x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m².

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

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

V teratologické studii u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích králíků při dávkách 60, 300 a 1500 mg/kg/den podaných v období tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 0,3-8x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m². 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

HDPE lékovky: 3 roky

Po otevření HDPE lékovky: 12 týdnů

6.4 Zvláštní podmínky uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

HDPE lékovky: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

PVC/Al blistry: Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry nebo HDPE lékovky s PP uzávěrem

Velikost balení:

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

Lékovky: 100 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Německo

8. REGISTRÁČNÍ 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. 07. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2021