

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gabagamma 600 filmom obalené tablety

Gabagamma 800 filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 600 mg filmom obalená tableta obsahuje 600 mg gabapentínu.

Každá 800 mg filmom obalená tableta obsahuje 800 mg gabapentínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta Gabagammy 600 obsahuje 0,64 mg lecitínu zo sójového oleja.

Každá filmom obalená tableta Gabagammy 800 obsahuje 0,84 mg lecitínu zo sójového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Gabagamma 600 filmom obalené tablety sú biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly s logom (600) vyrazeným na jednej strane.

Gabagamma 800 filmom obalené tablety sú biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Epilepsia

Gabapentín je indikovaný ako prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a detí vo veku od 6 rokov (pozri časť 5.1).

Gabapentín je indikovaný ako monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov.

##### Liečba periférnej neuropatickej bolesti

Gabapentín je indikovaný na liečbu periférnej neuropatickej bolesti, ako je bolestivá diabetická polyneuropatia a postherpetická neuralgia, u dospelých.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Titračná schéma pre všetky indikácie na začiatku liečby je uvedená v Tabuľke 1, ktorá sa odporúča pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Pokyny na dávkovanie pre deti do 12 rokov sú uvedené nižšie v tejto časti pod samostatným podnadpisom.

Tabuľka 1		
DÁVKOVACIA SCHÉMA – INICIÁLNA TITRÁCIA		
1. deň	2. deň	3. deň
300 mg jedenkrát denne	300 mg dvakrát denne	300 mg trikrát denne

#### Prerušenie liečby s gabapentínom

V súlade so súčasnou klinickou praxou, ak sa musí ukončiť liečba gabapentínom, odporúča sa to robiť postupne, minimálne počas jedného týždňa, nezávisle od indikácie.

#### Epilepsia

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

#### *Dospelí a dospievajúci:*

Účinná dávka v klinických štúdiách bola v intervale 900 až 3 600 mg/deň. Liečba sa môže začať titrovaním dávky, ako je uvedené v Tabuľke 1, alebo prvý deň podaním dávky 300 mg trikrát denne (TID). V závislosti od odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa potom dávka môže ďalej zvyšovať každý 2. – 3. deň o prídavok 300 mg/deň až na maximálnu dávku 3 600 mg/deň. Pre jednotlivých pacientov môže byť vhodná pomalšia titrácia dávky gabapentínu. Najkratší čas na dosiahnutie dávky 1 800 mg/deň je jeden týždeň, na dosiahnutie 2 400 mg/deň sú to celkovo 2 týždne a na dosiahnutie 3 600 mg/deň sú to celkovo 3 týždne. V dlhodobých nezaslepených klinických štúdiách sa dobre tolerovali dávky až do 4 800 mg/deň. Celková denná dávka má byť rozdelená do troch samostatných dávok, pričom maximálny časový interval medzi dávkami nesmie byť dlhší než 12 hodín, aby sa predišlo náhlemu vzniku záchvatov.

#### *Deti vo veku od 6 rokov:*

Úvodná dávka sa má pohybovať v rozpätí od 10 do 15 mg/kg/deň a účinná dávka sa dosiahne postupnou titráciou počas približne troch dní. Účinná dávka gabapentínu u detí vo veku od 6 rokov je 25 až 35 mg/kg/deň. V dlhodobých klinických štúdiách sa dobre tolerovali dávky až do 50 mg/kg/deň. Celková denná dávka má byť rozdelená do troch samostatných dávok, pričom maximálny časový interval medzi dávkami nesmie prekročiť 12 hodín.

Na optimalizáciu liečby nie je potrebné monitorovať plazmatické koncentrácie gabapentínu. Navyše sa gabapentín môže kombinovať s inými antiepileptikami bez obavy z ovplyvnenia plazmatických koncentrácií gabapentínu alebo sérových koncentrácií iných antiepileptík.

#### Periférna neuropatická bolesť

#### *Dospelí*

Liečba sa môže začať titráciou dávky, ako je uvedené v Tabuľke 1. Alebo je úvodná dávka 900 mg/deň, ktorá sa podáva rozdelená do troch rovnakých dávok. V závislosti od odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa potom dávka môže ďalej zvyšovať každý 2. – 3. deň o prídavok 300 mg/deň až

na maximálnu dávku 3 600 mg/deň. Pre jednotlivých pacientov môže byť vhodná pomalšia titrácia dávky gabapentínu. Najkratší čas na dosiahnutie dávky 1 800 mg/deň je jeden týždeň, na dosiahnutie 2 400 mg/deň sú to celkovo 2 týždne a na dosiahnutie 3 600 mg/deň sú to celkovo 3 týždne.

Účinnosť a bezpečnosť liečby periférnej neuropatickej bolesti, ako je bolestivá diabetická polyneuropatia a postherpetická neuralgia, sa nesledovala v klinických štúdiách počas obdobia dlhšieho ako 5 mesiacov. Ak liečba periférnej neuropatickej bolesti vyžaduje u pacienta podávanie lieku dlhšie ako 5 mesiacov, ošetrojúci lekár musí posúdiť klinický stav pacienta a rozhodnúť o potrebe ďalšej liečby.

#### Pokyny pre všetky terapeutické indikácie

U pacientov v zlom zdravotnom stave, t.j. s nízkou telesnou hmotnosťou, po transplantácii orgánov, atď., sa má dávka titrovať oveľa pomalšie, buď užívaním nižších dávok alebo dlhšími intervalmi medzi jednotlivými zvýšeniami dávok.

#### Starší pacienti (vo veku nad 65 rokov)

Keďže s vekom sa znižuje funkcia obličiek, starší pacienti môžu vyžadovať úpravu dávkovania (pozri Tabuľku 2). U starších pacientov sa môže častejšie vyskytnúť somnolencia, periférny edém a asténia.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek, ako je uvedené v Tabuľke 2, a/alebo u hemodialyzovaných pacientov sa odporúča úprava dávky. 100 mg kapsuly gabapentínu sa môžu používať podľa odporúčaného dávkovania pre pacientov s renálnou insuficienciou.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Celková denná dávka <sup>a</sup> (mg/deň)
≥ 80	900 – 3 600
50 – 79	600 – 1 800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150 <sup>b</sup> – 600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> – 300

<sup>a</sup> Celková denná dávka sa má podávať rozdelená do 3 dávok. Znížené dávkovanie je určené pre pacientov s poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 79 ml/min).

<sup>b</sup> 150 mg denná dávka sa podáva ako 300 mg každý druhý deň.

<sup>c</sup> U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa denná dávka musí znížiť úmerne ku klírnsu kreatinínu (napr. pacienti s klírensom kreatinínu 7,5 ml/min majú dostať polovicu dennej dávky pacientov s klírensom kreatinínu 15 ml/min).

#### Použitie u hemodialyzovaných pacientov

U anurických hemodialyzovaných pacientov, ktorí nikdy neužívali gabapentín, sa odporúča nasycovacia dávka 300 - 400 mg a ďalej 200 - 300 mg gabapentínu nasledujúce každé 4 hodiny počas hemodialýzy. V dňoch, keď pacient nie je dialyzovaný, sa nemá gabapentín užívať.

U hemodialyzovaných pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa má udržiavacia dávka stanoviť podľa odporúčaného dávkovania uvedeného v Tabuľke 2. Okrem udržiavacej dávky sa nasledujúce každé 4 hodiny počas hemodialýzy odporúča podávať ďalšia 200 - 300 mg dávka.

## **Spôsob podávania**

Na vnútorné použitie.

Gabapentín sa môže podávať s jedlom alebo nezávisle od jedla a má sa prehltnúť celý a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo, sóju, arašidy 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 eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní majú byť pacienti upozornení 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 spôsobovať anafylaxiu. Znaky a príznaky u hlásených prípadov zahŕňali dyspnoe, opuch pier, krku a jazyka a hypotenziu vyžadujúce si akútnu liečbu. V prípade výskytu znakov a príznakov anafylaxie musia pacienti prestať gabapentín užívať a ihneď vyhľadať lekársku starostlivosť (pozri časť 4.8).

### Samovražedné myšlienky a správanie

Samovražedné myšlienky a správanie bolo hlásené u pacientov liečených antiepileptikami v niekoľkých indikáciách. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní s antiepileptikami poukázala na malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy. Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených gabapentínom pozorované prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časť 4.8).

Pacientom (a ich opatrovateľom) sa odporúča, aby kontaktovali lekára, ak sa vyskytnú príznaky samovražedných myšlienok alebo správania. Pacienti majú byť sledovaní pre príznaky samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. V prípade výskytu samovražedných myšlienok a správania sa má zvážiť ukončenie liečby gabapentínom.

### Akútna pankreatitída

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

### Záchvaty

Hoci neexistujú dôkazy o návrate záchvatov po vysadení gabapentínu (“rebound“), náhle vysadenie protizáchvatových liekov môže u pacientov trpiacich na epilepsiu viesť k vzniku status epilepticus (pozri časť 4.2).

Tak ako u ostatných antiepileptík, aj počas liečby gabapentínom môže dôjsť u niektorých pacientov k zvýšenej frekvencii záchvatov alebo ku vzniku nových typov záchvatov.

Tak ako u ostatných antiepileptík, pokusy o vysadenie sprievodných antiepileptík v liečbe zle kontrolovateľných pacientov, ktorí užívajú viac ako jedno antiepileptikum, za účelom dosiahnutia monoterapie s gabapentínom, má malú úspešnosť.

Gabapentín sa nepovažuje za účinný voči primárne generalizovaným záchvatom, ako sú absencie, pričom u niektorých pacientov môže tieto záchvaty zhoršiť. Preto sa gabapentín musí používať s opatnosťou u pacientov so zmiešanými záchvatmi vrátane absencií.

S liečbou gabapentínom sú spojené reakcie ako závraty a ospalosť, ktoré môžu zvýšiť výskyt náhodných zranení (pádov). Tiež v štúdiách po uvedení lieku na trh, sa zaznamenali prejavy zmätenosti, straty vedomia a mentálne postihnutie. Preto majú byť pacienti poučení o zvýšenej opatrnosti, kým sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

#### Súbežné užívanie s opioidmi a inými liekmi spôsobujúcimi útlm CNS

Pacientov, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba liekmi spôsobujúcimi útlm centrálného nervového systému (CNS), vrátane opioidov, je potrebné pozorne sledovať pre prejavy útlu CNS, ako sú napr. somnolencia, sedácia a útlm dýchania. U pacientov, ktorí užívajú gabapentín a morfín súbežne, sa môže objaviť zvýšenie koncentrácie gabapentínu. Dávka gabapentínu alebo súbežná liečba liekmi spôsobujúcimi útlm CNS, vrátane opioidov sa má náležite znížiť (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní gabapentínu súbežne s opioidmi sa odporúča opatnosť vzhľadom na riziko útlu CNS. V populačnej, observačnej, vnorenej prípadovej kontrolnej štúdii užívateľov opioidov sa súbežné predpisovanie opioidov a gabapentínu spájalo so zvýšeným rizikom úmrtia v súvislosti s opioidmi v porovnaní so samotným predpisovaním opioidov (upravený pomer šancí [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 funkciou respiračného systému, respiračným alebo neurologickým ochorením, poruchou funkcie obličiek, súbežne používajúcim lieky tlmiace CNS a starším ľuďom môže hroziť zvýšené riziko výskytu tohto závažného nežiaduceho účinku. U týchto pacientov možno bude potrebné upraviť dávky.

#### Myasténia gravis

Pacientom s myasténiou gravis sa má gabapentín podávať opatrne, pretože pri gabapentíne boli po uvedení na trh hlásené prípady zhoršenia myasténie gravis.

#### Starší pacienti (vo veku od 65 rokov)

U pacientov vo veku od 65 rokov neboli vykonané žiadne systematické štúdie s gabapentínom. V jednej dvojito-zaslepenej štúdii u pacientov s neuropatickou bolesťou sa somnolencia, periférny edém a asténia vyskytli v o niečo vyššom percente u pacientov vo veku od 65 rokov než u mladších pacientov. Napriek týmto zisteniam klinické vyšetrenia v tejto vekovej skupine nepreukázali odlišný profil nežiaducich účinkov od toho, ktorý sa pozoroval u mladších pacientov.

#### Pediatrická populácia

Účinok dlhodobej (dlhšej ako 36 mesiacov) liečby gabapentínom na schopnosť učiť sa, inteligenciu a vývoj detí a adolescentov nebol dostatočne študovaný. Preto sa musí zvážiť prínos dlhodobej liečby voči

potenciálnemu riziku takejto terapie.

### 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 znaky a 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 alebo po znížení jeho dávky boli pozorované abstinenčné príznaky (pozri časť 4.8). Pacienti o tom majú byť informovaní na začiatku liečby. K najčastejšie hláseným príznakom patrí úzkosť, nespavosť, nevoľnosť, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, nezvyčajný pocit, závraty a slabosť. Výskyt abstinenčných príznakov môže naznačovať závislosť od lieku. Ak sa má gabapentín vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávka, odporúča sa urobiť tak postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

### Laboratórne testy

Pri semikvantitatívnom stanovení celkového obsahu bielkovín v moči indikátorovým papierikom sa môžu získať falošne pozitívne nálezy. Preto sa odporúča overiť pozitívny výsledok indikátorového testu metódami založenými na inom analytickom princípe, ako sú Biuretova metóda, turbidimetria alebo vyfarbovacie metódy, alebo použiť tieto alternatívne metódy hneď na začiatku.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Existujú spontánne hlásenia a hlásenia v literatúre týkajúce sa prípadov útlmu dýchania, sedácie a úmrtia súvisiacej s gabapentínom, ak sa súbežne podáva s liekmi spôsobujúcimi útlm CNS, vrátane opioidov. V niektorých z týchto hlásení autori považujú kombináciu gabapentínu s opioidmi za obzvlášť problematickú u oslabených pacientov, u starších pacientov, u pacientov so závažným respiračným ochorením, pri polymedikácii a u pacientov s poruchami zneužívania návykových látok.

Keď sa v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (N = 12) podávala kapsula s riadeným uvoľňovaním s dávkou 60 mg morfinu 2 hodiny pred podaním kapsuly s dávkou 600 mg gabapentínu, zvýšila sa priemerná hodnota AUC gabapentínu o 44 % v porovnaní s hodnotami gabapentínu podaného bez morfinu. Z toho dôvodu musia byť pacienti, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba opioidmi, starostlivo sledovaní, či sa u nich nevyvíjajú príznaky útlmu CNS, ako je somnolencia, sedácia a útlm dýchania a dávka gabapentínu alebo opioidu sa musí primerane znížiť.

Nepozorovali sa žiadne interakcie gabapentínu s fenobarbitalom, fenytoínom, kyselinou valproovou alebo karbamazepínom.

Farmakokinetické parametre gabapentínu v rovnovážnom stave sú u zdravých jedincov podobné ako u pacientov epileptikov užívajúcich tieto antiepileptiká.

Súčasné podávanie gabapentínu s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi noretisterón a/alebo etinylestradiol neovplyvňuje v rovnovážnom stave farmakokinetické parametre žiadneho z nich.

Súčasné podávanie gabapentínu s antacidami obsahujúcimi alumínium a magnéziom znižuje biologickú dostupnosť gabapentínu až o 24 %. Gabapentín sa odporúča užiť najskôr dve hodiny po podaní antacid.

Probenecid neovplyvňuje renálnu exkréciu gabapentínu.

Nepredpokladá sa, že mierny pokles renálnej exkrécie gabapentínu, ktorý sa pozoroval pri súčasnom podávaní s cimetidínom, má klinický význam.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

##### Všeobecné riziko spojené s epilepsiou a antiepileptikami

Ženám vo fertilnom 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, ak 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 prestupuje cez ľudskú placentu.

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 materským mliekom. Vzhľadom na to, že účinok na dojčené dieťa nie je známy, pri podávaní gabapentínu dojčiacim matkám je potrebná opatrnosť. Gabapentín sa má dojčiacim matkám podávať len v prípade, keď prínos liečby jasne prevažuje nad rizikom.

## Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiadny účinok na fertilitu. (Pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie 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 únavu, závraty alebo iné súvisiace príznaky. Aj keď môžu byť len mierneho stupňa, tieto nežiaduce účinky môžu predstavovať potenciálne riziko u pacientov vedúcich vozidlá alebo obsluhujúcich stroje. Toto platí najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali počas klinických štúdií zameraných na epilepsiu (prídavnú terapiu a monoterapiu) a neuropatickú bolesť, sú zoradené nižšie v jednom zozname podľa triedy 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 ( $< 10\ 000$ )

Neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov)

Pokiaľ sa nežiaduci účinok vyskytol v klinických štúdiách v rôznych frekvenciách, bol zaradený do skupiny s najvyššie hlásenou frekvenciou.

Ďalšie reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú zahrnuté v zozname nižšie kurzívou s frekvenciou neznáme (z dostupných údajov).

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce liekové reakcie</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté:	vírusové infekcie
Časté:	pneumónia, respiračné infekcie, infekcia močového traktu, infekcia, zápal stredného ucha
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Časté:	leukopénia
Neznáme:	<i>trombocytopénia</i>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
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 iné znaky a príznaky), anafylaxia (pozri časť 4.4)</i>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté:	anorexia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	hyperglykémia (najčastejšie sa pozorovala u pacientov s diabetes mellitus)

Zriedkavé: mellitus)	hypoglykémia (najčastejšie sa pozorovala u pacientov s diabetes mellitus)
Neznáme:	<i>hyponatriémia</i>
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	nepriateľstvo, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, abnormálne myslenie
Menej časté:	agitovanosť
Neznáme:	<i>samovražedné myšlienky, halucinácie, závislosť od liekov</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	somnolencia, závraty, ataxia
Časté:	kŕče, hyperkinéza, dyzartria, strata pamäti, tremor, nespavosť, bolesť hlavy, zmeny citlivosti ako parestézia, hypestéza, abnormálna koordinácia, nystagmus, hyperreflexia, hyporeflexia alebo areflexia
Menej časté:	hypokinéza, mentálne postihnutie
Zriedkavé:	strata vedomia
Neznáme:	<i>iné poruchy hybnosti (napr. choreoatetóza, dyskinéza, dystónia)</i>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	poruchy videnia ako amblyopia, diplopia
<b>Poruchy ucha a labiryntu</b>	
Časté:	vertigo
Neznáme:	<i>tinitus</i>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté:	palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	hypertenzia, vazodilatácia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté:	dyspnoe, bronchitída, faryngitída, kašeľ, nádcha
Zriedkavé:	respiračná depresia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	vracanie, nauzea, stomatologické poruchy, gingivitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, suchosť v ústach alebo hrdle, flatulencia
Menej časté:	dysfágia
Neznáme:	<i>pankreatitída</i>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Neznáme:	<i>hepatitída, žltacka</i>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	opuch tváre, purpura, najčastejšie popisovaná ako modrina po telesnom poranení, vyrážka, pruritus, akné
Neznáme:	<i>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4), multiformný erytém, angioedém, alopecia,</i>

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Časté: artralgia, myalgia, bolesť chrbta, záškľby

Neznáme: *rabdomyolýza, myoklonus, zhoršenie myasténie gravis*

**Poruchy obličiek a močových ciest**

Neznáme: *akútne zlyhanie obličiek, inkontinencia*

**Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Časté: impotencia

Neznáme: *hypertrofia prsníkov, gynekomastia, sexuálna dysfunkcia (vrátane zmeny libida, poruchy ejakulácie a anorgazmia)*

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Veľmi časté: únava, horúčka

Časté: periférny edém, abnormálna chôdza, asténia, bolesť, nevoľnosť, chrípkový syndróm

Menej časté: generalizovaný edém

Neznáme: *abstinenčné príznaky\*, bolesť na hrudi. Náhle, nevysvetlené úmrtia boli hlásené v prípadoch, kedy sa nezistila kauzálna súvislosť s liečbou gabapentínom.*

**Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Časté: zníženie počtu bielych krviniek (white blood cell count, WBC), prírastok na hmotnosti

Menej časté: zvýšené hodnoty pečenej testov (AST, ALT a bilirubín)

Neznáme: *zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy*

**Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu**

Časté: úraz, zlomeniny, odreniny

Menej časté: pád

\*Po prerušení krátkodobej a dlhodobej liečby gabapentínom alebo po znížení jeho dávky boli pozorované abstinenčné príznaky. Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť krátko po vysadení alebo znížení dávky, zvyčajne do 48 hodín (pozri časť 4.4).

Pri liečbe gabapentínom boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy. Príčinná súvislosť s gabapentínom nie je jasná (pozri časť 4.4).

U hemodialyzovaných pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek bola hlásená myopatia so zvýšenými hladinami kreatínkinázy.

Infekcie dýchacích ciest, zápal stredného ucha, kŕče a bronchitída boli hlásené iba v klinických štúdiách u detí. Navyiac, v klinických štúdiách bolo u detí často hlásené agresívne správanie a hyperkinéza.

Sójový lecitín môže veľmi zriedkavo vyvolať alergické reakcie.

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

Akútna, život ohrozujúca toxicita nebola zaznamenaná pri predávkovaní gabapentínom až do dávky 49 g. Príznaky predávkovania zahŕňali závraty, dvojité videnie, zlú výslovnosť, únavu, stratu vedomia, letargiu a miernu hnačku. Všetci pacienti sa plne uzdravili po zavedení podpornej liečby. Znížená absorpcia gabapentínu pri vyšších dávkach môže limitovať absorpciu lieku pri predávkovaní, a tým minimalizovať jeho toxicitu z predávkovania.

Predávkovanie gabapentínom, najmä v kombinácii s inými liekmi s depresívnym účinkom na CNS, môže vyústiť do kómy.

I keď sa dá gabapentín odstrániť hemodialýzou, predchádzajúce skúsenosti ukazujú, že to obvykle nie je potrebné. Hemodialýza však môže byť indikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek.

Perorálna letálna dávka gabapentínu u myší a potkanov, ktorí dostali dávky až vo výške 8 000 mg/kg, sa nezistila. Znaky akútnej toxicity u zvierat zahrňovali ataxiu, namáhavé dýchanie, ptózu, hypoaktivitu alebo excitáciu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BF01

#### Mechanizmus účinku

V mnohých zvieracích modeloch epilepsie gabapentín ľahko prechádza do mozgu a predchádza vzniku záchvatov. Gabapentín nevykazuje afinitu ku GABAA ani GABAB receptorom, ani nespôsobuje zmenu metabolizmu GABA. Neviaže sa na receptory iných neurotransmiterov v mozgu a neinteraguje so sodíkovými kanálmi. Gabapentín sa s vysokou afinitou viaže na  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) podjednotku napät'ovo riadených kalciových kanálov a predpokladá sa, že väzba na  $\alpha 2\delta$  podjednotku sa môže podieľať na antikonvulzívnych účinkoch gabapentínu u zvierat. Skúmanie širokej skupiny nenaznačuje žiadne iné ciele lieku ako  $\alpha 2\delta$ .

Dôkazy z niekoľkých predklinických modelov poskytujú informácie, že farmakologický účinok gabapentínu môže byť sprostredkovaný väzbou na  $\alpha 2\delta$  prostredníctvom zníženia uvoľňovania excitačných neurotransmiterov v oblastiach centrálného nervového systému. Tento účinok môže predstavovať antikonvulzívny účinok gabapentínu. Význam týchto účinkov gabapentínu pre antikonvulzívne účinky u ľudí je potrebné ešte stanoviť.

Gabapentín tiež vykazuje účinnosť v niekoľkých predklinických modeloch bolesti. Predpokladá sa, že špecifická väzba gabapentínu na podjednotku  $\alpha 2\delta$  vedie k niekoľkým rozdielnym účinkom, ktoré môžu byť zodpovedné za analgetický účinok pri zvieracích modeloch. K analgetickým účinkom gabapentínu 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

Klinická štúdia prídavnej liečby parciálnych záchvatov u pediatrických pacientov vo veku od 3 do 12 rokov ukázala číselný, ale nie štatisticky významný rozdiel u 50 % pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, v prospech gabapentínovej skupiny v porovnaní s placebo. Dodatočná následná analýza počtu pacientov

odpovedajúcich na liečbu podľa veku neodhalila štatisticky významný vplyv veku, či už ako kontinuálnej alebo ako dichotomickej premennej veličiny (rozdelenej na vekové skupiny 3 - 5 rokov a 6 - 12 rokov).

Údaje z tejto ďalšej následnej analýzy sú zhrnuté nižšie v tabuľke:

Odpoveď ( $\geq 50\%$ zlepšenie) podľa liečby a veku populácie MITT*			
veková kategória	ac placebo	gabapentín	p-hodnota
< 6 rokov	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 až 12 rokov	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*Modifikovaný zámer liečiť (modified intent to treat, MITT) populáciu bol definovaný ako všetci pacienti randomizovaní na liečbu v štúdiu, ktorí tiež mali k dispozícii hodnotiteľné denníky záchvatov za obdobie 28 dní počas oboch fáz, fázy na začiatku sledovania a dvojito-zaslepenej fázy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie gabapentínu dosiahnu počas 2 až 3 hodín. Biologická dostupnosť gabapentínu (podiel absorbovanej dávky) so stúpajúcou dávkou klesá. Absolútna biologická dostupnosť 300 mg kapsúl gabapentínu je približne 60 %. Jedlo, vrátane jedla s vysokým obsahom tuku, nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku gabapentínu.

Farmakokinetika gabapentínu nie je ovplyvnená opakovaným podávaním. Hoci plazmatické koncentrácie gabapentínu v klinických štúdiách boli vo všeobecnosti v rozmedzí 2  $\mu\text{g/ml}$  a 20  $\mu\text{g/ml}$ , z takýchto koncentrácií sa nedá predpovedať jeho bezpečnosť alebo účinnosť.

Farmakokinetické parametre sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Súhrn priemerných (% CV) rovnovážnych farmakokinetických parametrov gabapentínu po podávaní každých osem hodín.

Farmakokinetický parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Priemer	% CV	Priemer	% CV	Priemer	% CV
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t <sub>1/2</sub> (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC(0-8) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave

t<sub>max</sub> = čas potrebný na dosiahnutie C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> = eliminačný polčas

AUC(0-8) = plocha zodpovedajúca rovnovážnemu stavu pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času v čase od 0 do 8 hodín po podaní dávky

Ae% = percentuálne množstvo dávky vylúčenej v nezmenenej forme močom v čase od 0 do 8 hodín po podaní dávky

NA = údaje nie sú dostupné

### Distribúcia

Gabapentín sa neviaže na plazmatické bielkoviny a má distribučný objem 57,7 litra. U pacientov s epilepsiou dosahujú koncentrácie gabapentínu v cerebrospinálnom moku približne 20 % zodpovedajúcich plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Gabapentín sa nachádza v materskom mlieku dojčiacich žien.

### Biotransformácia

O metabolizme gabapentínu u ľudí neexistujú dôkazy. Gabapentín neindukuje tvorbu pečenevých oxidáz zmiešaných funkcií zodpovedných za metabolizmus liekov.

### Eliminácia

Gabapentín sa eliminuje výlučne obličkami v nezmenenej forme. Eliminačný polčas gabapentínu je nezávislý na dávke a dosahuje v priemere 5 – 7 hodín.

U starších pacientov a u pacientov s poškodenou funkciou obličiek je znížený plazmatický klírens gabapentínu. Eliminačná rýchlostná konštanta gabapentínu, plazmatický klírens a obličkový klírens sú priamo úmerné klírensu kreatinínu.

Gabapentín možno z plazmy odstrániť hemodialýzou. U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo dialyzovaných pacientov sa odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika gabapentínu u detí sa skúmala u 50 zdravých jedincov vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov. Plazmatické koncentrácie gabapentínu u detí starších ako 5 rokov sú vo všeobecnosti podobné koncentráciám u dospelých, pokiaľ je dávka stanovená na základe prepočtu v mg/kg.

V štúdií na farmakokinetiku sa u 24 zdravých pediatrických účastníkov vo veku od 1 mesiaca do 48 mesiacov pozorovala približne 30 % nižšia expozícia (AUC), nižšie C<sub>max</sub> a vyšší klírens na telesnú hmotnosť v porovnaní s dostupnými hlásenými údajmi u detí starších ako 5 rokov.

### Linearita/Nelinearita

Biologická dostupnosť gabapentínu (podiel absorbovanej dávky) klesá so zvyšujúcou sa dávkou, čo vnáša nelinearitu do farmakokinetických parametrov, ktoré zahŕňajú parameter biologickej dostupnosti (F), napr. Ae%, CL/F, Vd/F. Farmakokinetika eliminácie (farmakokinetické parametre, ktoré nezahŕňajú F, ako sú CL<sub>r</sub> a T<sub>1/2</sub>) sa dá najlepšie popísať lineárnou farmakokinetikou. Plazmatické koncentrácie gabapentínu v rovnovážnom stave sa dajú predpovedať z údajov jednej 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 2 rokov. Štatisticky významný nárast incidencie pankreatického tumoru acinárných buniek sa zistil len u potkaních samcov pri najvyššej dávke. Maximálne plazmatické koncentrácie lieku u potkanov pri dávke 2 000 mg/kg/deň sú 10-krát vyššie než plazmatické koncentrácie u ľudí pri dávke 3 600 mg/deň. Pankreatické acinárne tumory u potkaních samcov vykazujú nízky stupeň malignity, neovplyvňovali prežívanie, nemetastázovali, ani nenapadali okolité tkanivo a boli podobné tumorom, ktoré sa zistili u súbežných kontrolných skupín. Významnosť týchto pankreatických acinárných tumorov u potkaních samcov pre karcinogénne riziko u človeka nie je jasná.

### Mutagenéza

Gabapentín nevykazoval genotoxický potenciál. Nebol mutagénny *in vitro* v štandardných skúškach s bakteriálnymi alebo cicavčimi bunkami. Gabapentín *in vitro* alebo *in vivo* neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie v cicavčích bunkách a neindukoval tvorbu mikronukleov v kostnej dreni škrečkov.

### Poškodenie fertility

Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukciu u potkanov pri dávkach do 2 000 mg/kg (približne päťnásobok maximálnej dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup> povrchu tela).

### Teratogenéza

Gabapentín nezvyšoval incidenciu malformácií v porovnaní s kontrolnými skupinami u potomkov myši, potkanov alebo králikov v dávkach do 50-, 30-, resp. 25-násobku 3 600 mg dennej dávky pre človeka (čo predstavuje 4-, 5-, resp. 8-násobok dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentín indukoval oneskorenú osifikáciu lebky, stavcov, predných a zadných končatín hlodavcov, čo svedčí o retardácii rastu plodu. Tieto účinky sa objavili u gravidných myši, ktoré dostávali perorálne dávky 1 000 alebo 3 000 mg/kg/deň počas organogenézy a u potkanov pri dávkach 2 000 mg/kg podaných pred a počas párenia, ako i počas celej gestácie. Tieto dávky predstavujú približne 1 až 5-násobok 3 600 mg dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup>.

Žiadne účinky sa nepozorovali u gravidných myši po podaní 500 mg/kg/deň (približne 1/2 dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup>).

Zvýšený výskyt hydrouréteru a/alebo hydronefrózy sa pozoroval u potkanov po dávke 2 000 mg/kg/deň v štúdiu fertility a všeobecnej reprodukcie, po dávke 1 500 mg/kg/deň v teratologickej štúdiu a po dávke 500, 1 000 a 2 000 mg/kg/deň v perinatálnej a postnatálnej štúdiu. Významnosť týchto nálezov nie je známa, ale súvisia so spomalením vývoja. Tieto dávky sú tiež približne 1 až 5-násobkom 3 600 mg dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup>.

V teratologickej štúdiu s králikmi sa pozoroval zvýšený výskyt postimplantačných fetálnych odumretí u gravidných králikov po podaní 60, 300 a 1 500 mg/kg/deň počas organogenézy. Tieto dávky tvoria približne 0,3 až 8-násobok 3 600 mg dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m<sup>2</sup>. Miera bezpečnosti nie je dostatočná na vylúčenie rizika týchto účinkov na ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

makrogol 4000  
preželatínový kukuričný škrob  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý

#### Filmový obal

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)

mastenec  
lecitín zo sójového oleja  
xantánová guma

## **6.2 Inkompability**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/ALU blister.

### Veľkosť balenia:

20, 50, 100, 200 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Gabagamma 600 filmom obalené tablety: 21/0108/09-S

Gabagamma 800 filmom obalené tablety: 21/0109/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. februára 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júna 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026