

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gapenar 100 mg tvrdé kapsuly

Gapenar 300 mg tvrdé kapsuly

Gapenar 400 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 100 mg tvrdá kapsula obsahuje 100 mg gabapentínu.

Každá 300 mg tvrdá kapsula obsahuje 300 mg gabapentínu.

Každá 400 mg tvrdá kapsula obsahuje 400 mg gabapentínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

100 mg kapsuly sú nepriehľadné biele tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „3“ (dĺžka kapsuly 15,2 – 16,2 mm) s potlačou modrým atramentom „100“ na viečku a „IG“ na tele, obsahujúce biely až takmer biely prášok.

300 mg kapsuly sú nepriehľadné žlté tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „1“ (dĺžka kapsuly 18,9–19,9 mm) s potlačou modrým atramentom „300“ na viečku a „IG“ na tele, obsahujúce biely až takmer biely prášok.

400 mg kapsuly sú nepriehľadné oranžové tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „0“ (dĺžka kapsuly 21,1–22,1 mm) s potlačou modrým atramentom „400“ na viečku a „IG“ na tele, obsahujúce biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epilepsia

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

Gapenar 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Schéma titrácie dávky na začiatku liečby je pre všetky indikácie 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 – ÚVODNÁ TITRÁCIA		
1. deň	2. deň	3. deň
300 mg raz denne	300 mg dvakrát denne	300 mg trikrát denne

Ukončenie liečby gabapentínom

V súlade so súčasnou klinickou praxou, ak sa musí liečba gabapentínom ukončiť, sa odporúča, aby sa to urobilo postupne 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 podávaním 300 mg trikrát denne (*t.i.d.*) 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 niektorých 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 vzniku prelomových (*breakthrough*) 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 postupným zvyšovaním dávky 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 dlhodobej klinickej štúdii. 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 obáv, 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 niektorých 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.

Pokyny pre všetky terapeutické indikácie

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 dávky, alebo dlhšie intervaly medzi jednotlivými zvýšeniami dávky.

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 použiť 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 ku 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 hemodialýzu, 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.

Gabapentín kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a majú sa prehltnúť celé 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 (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti upozornení na prejavy a príznaky a majú sa u nich starostlivo sledovať prípadné kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy 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. Prejavy a 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 prejavy a 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 prejavy suicidálnych myšlienok alebo správania.

U pacientov sa majú sledovať prejavy 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).

Záchvaty

Hoci neexistujú dôkazy o návrate záchvatov po vysadení gabapentínu, náhle vysadenie antikonvulzív môže u pacientov s epilepsiou viesť k vzniku *status epilepticus* (pozri časť 4.2).

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

Tak ako u ostatných antiepileptík, pokusy o vysadenie súbežne užívaných antiepileptík pri liečbe refraktérnych pacientov, ktorí užívajú viac ako jedno antiepileptikum, za účelom dosiahnutia monoterapie s gabapentínom, majú 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 opatrnosťou u pacientov so zmiešanými záchvatmi vrátane absencií.

Liečba gabapentínom sa spájala so závratmi a somnolenciou, ktoré môžu zvýšiť výskyt náhodných zranení (pádov). V období po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia o zmätenosti, o strate vedomia a o poškodení duševného zdravia. Pacientom sa preto má odporučiť opatrnosť, kým sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

Myasténia gravis

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

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 CNS, 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 súbežnom predpisovaní gabapentínu s opioidmi sa odporúča opatrnosť kvôli riziku útlmu CNS. V populačnej, observačnej, vnorenej štúdií prípadov a kontrol užívateľov opioidov sa súbežné predpisovanie opioidov a gabapentínu spájalo so zvýšeným rizikom úmrtia súvisiaceho s opioidmi v porovnaní so samotným užívaním opioidov (upravený pomer pravdepodobnosti [*adjusted odds ratio*, aOR], 1,49 [95 % IS, 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 pacienti (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.

Pediatrická populácia

Účinok dlhodobej (dlhšej ako 36 mesiacov) liečby gabapentínom na schopnosť učiť sa, inteligenciu a vývin detí a dospelujúcich 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 prejavy a príznaky nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti, 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, nauzea, bolesti, potenie, tremor, bolesť hlavy, depresia, nezvyčajný pocit, závraty a malátnosť. Výskyt abstinenčných príznakov môže naznačovať závislosť od lieku. Ak sa má gabapentín vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávka, odporúča sa urobiť to postupne počas minimálne 1 týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

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.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V spontánných hláseniach a v literatúre sa udáva výskyt útľmu 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 morfinu, priemerná hodnota AUC gabapentínu sa zvýšila o 44 % v porovnaní s priemernou hodnotou AUC po podaní gabapentínu bez morfinu. Pacientov, u ktorých je potrebná súbežná liečba opioidmi, je preto potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom útľmu CNS, akými sú somnolencia, sedácia a útľm 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 kontraceptívami obsahujúcimi noretindrón a/alebo etinylestradiol neovplyvňuje rovnovážne farmakokinetické parametre žiadneho z uvedených liečiv.

Súbežné podávanie gabapentínu s antacidami 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 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, keď žena plánuje otehotnieť. U žien, ktoré sa liečia na epilepsiu, sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu antiepileptickej liečby, pretože to môže viesť k vzniku prelomových (*breakthrough*) 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 pregabalínom, lamotrigínom 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 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 ospalosť, závraty alebo iné s tým súvisiace príznaky. Aj keby tieto nežiaduce účinky boli iba miernej alebo strednej intenzity, môžu 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, 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 (frekvencia sa nedá 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, <i>otitis media</i>
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,</i>

	<i>lymfadenopatiu, eozinofiliu a niekedy aj iné prejavy a 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>
Psychiatrické poruchy	
Časté	hostilita, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, nezvyčajné myslenie
Menej časté	agitácia
Neznáme	<i>samovražedné myšlienky, halucinácie, lieková závislosť</i>
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	somnolencia, závraty, ataxia
Časté	kŕče, hyperkinéza, 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>iné poruchy pohyblivosti (napr. choreoatetóza, dyskinéza, dystónia)</i>
Poruchy oka	
Časté	poruchy zraku, ako napríklad amblyopia, diplopia
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, vyrážka zapríčinená liekom s eozinofíliou 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, zhoršenie myasténie gravis</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 anorgazmu)</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 pečenevých testov AST, ALT a bilirubínu
Neznáme	<i>zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi</i>
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku	
Časté	náhodné zranenie, zlomenina, odreniny
Menej časté	pády

* 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 po znížení dávky, zvyčajne do 48 hodín (pozri časť 4.4).

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 boli okrem toho hlásené agresívne správanie a hyperkinéza.

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: Iné analgetiká a antipyretiká; Gabapentinoidy
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 GABA_A ani k receptoru GABA_B, ani nementabolizmus 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 napäťovo 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 prídavnej liečby parciálnych epileptických záchvatov u pediatrických osôb vo veku od 3 do 12 rokov ukázalo číselný, ale nie štatisticky významný rozdiel v dosiahnutí 50 % odpovede na liečbu v prospech skupiny s gabapentínom v porovnaní so skupinou s placebom. 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 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 vstrebannej 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 (% VK) FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETROV GABAPENTÍNU V ROVNOVÁŽNOM STAVE PO DÁVKE PODÁVANEJ KAŽDÝCH OSEM HODÍN						
Farmakokinetický parameter	300 mg (N=7)		400 (N=14)		800 mg (N=14)	
	Priemer	% VK	Priemer	% VK	Priemer	% VK
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	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)
$AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$Ae\%$ (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
$C_{\max}$ = Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave $t_{\max}$ = čas do dosiahnutia $C_{\max}$ $t_{1/2}$ = Eliminačný polčas $AUC_{(0-8)}$ = Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave v čase od 0 do 8 hodín po podaní dávky $Ae\%$ = Percento dávky vylúčenej v nezmenenej forme močom v čase od 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 (*cerebrospinal fluid*, 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 štúdii 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) 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/m^2 povrchu tela), sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

Teratogenéza

Gabapentín nezvyšoval incidenciu malformácií v porovnaní s kontrolnými skupinami u potomkov myší, potkanov alebo králikov pri dávkach až do 50-, 30- a 25-násobku dennej dávky pre človeka 3 600 mg (čo zodpovedá 4-, 5- a 8-násobku dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m^2 , v uvedenom poradí).

Gabapentín indukoval oneskorenú osifikáciu lebky, stavcov, predných a zadných končatín hlodavcov, čo svedčí o retardácii rastu plodu. Tieto účinky sa objavili u gravidných myší, 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/m².

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 hydrourétery 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 vývinu. Význam týchto zistení nie je známy, ale dávali sa do súvislosti s oneskoreným vývinom. 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 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. Hranice bezpečnosti sú nedostatočné na vylúčenie rizika týchto účinkov u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
kukuričný škrob
manitol
mastenec

Obal kapsuly:
želatína
čistená voda
oxid titaničitý (E 171)
laurylsíran sodný
žltý oxid železitý (E 172) – 300 mg, 400 mg kapsuly
červený oxid železitý (E 172) – 400 mg kapsuly

Potlačový atrament:
šlak
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
indigotín, hliníkový lak (E 132)

6.2 Inkompatibility

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

Gapenar sa dodáva v blistroch pozostávajúcich z PVC/PVDC základnej fólie a hladkej hliníkovej krycej fólie.

Gapenar 100 mg je dostupný v blistroch po 20, 50, 90, 100 alebo 200 kapsúl.

Gapenar 300 mg a 400 mg sú dostupné v blistroch po 30, 50, 90, 100 alebo 200 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Gapenar 100 mg tvrdé kapsuly: 21/0323/26-S

Gapenar 300 mg tvrdé kapsuly: 21/0324/26-S

Gapenar 400 mg tvrdé kapsuly: 21/0325/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026